

衛 研 発 第 3223 号

平 成 15 年 7 月 24 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

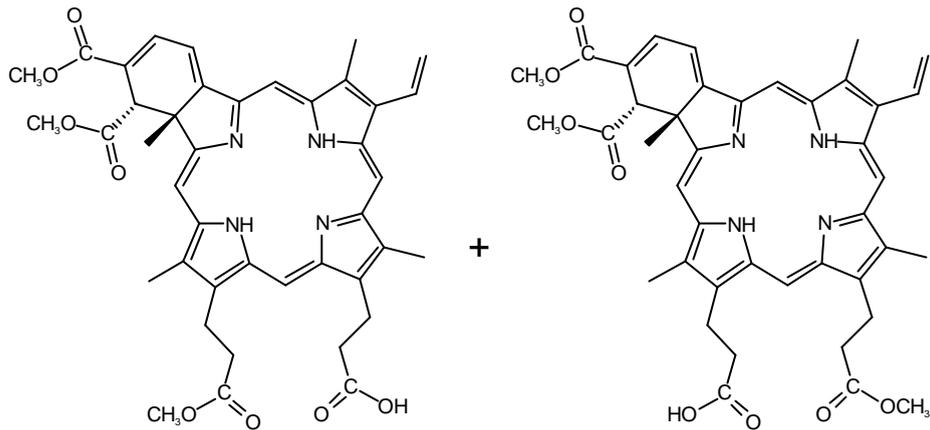
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

- [販売名] ビスダイн静注用 15mg
[一般名] ベルテポルフィン
[申請者名] 日本チバガイギー株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 23 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にベルテポルフィン 15mg を含有する。
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{41}H_{42}N_4O_8$

分子量 : 718.79

化学名 :

(日本名) 混合物 (50:50) : (±)-トランス-3, 4ジカルボキシ-4, 4a-ジヒドロ-4a, 8, 14, 19-テトラメチル-18-ビニル-23*H*, 25*H*-ベンゾ[b]ポルフィン-9, 13-ジプロピオン酸, 3, 4, 13-トリメチルエステル

(英名) a mixture(50:50) of: (±)-trans-3, 4-dicarboxy-4, 4a-dihydro-4a, 8, 14, 19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*, 25*H*-benzo[b]porphine-9, 13-dipropionic acid, 3, 4, 13-trimethyl ester

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 15 年 7 月 24 日

[販 売 名] ビスダイン静注用 15mg
[一般名] ベルテポルフィン
[申請者名] 日本チバガイギー株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 23 日
[審査結果]

提出された資料から中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内外で実施された第 Ⅲ 相臨床試験の結果等から示されたと判断する。安全性については、本治療施行後の光線曝露について十分な対策及び注意喚起が実施されるべきであり、視覚障害、光毒性発現等のリスクについては、患者に十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであると考ええる。また、本治療施行後の長期予後、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害の発現等について市販後調査が必要と判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
[用法・用量] ベルテポルフィンとして $6\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光 (波長 $689 \pm 3\text{nm}$ 、光照射エネルギー量 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 、照射出力 $600\text{mW}/\text{cm}^2$) を治療スポットに 83 秒間照射する。
 なお、3 ヶ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。
[承認条件] 1 . 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。
 2 . 市販後の一定期間は、入院管理により、本剤による光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。

審査報告（１）

平成 15 年 5 月 19 日作成

１．品目の概要

〔販売名〕	ビスダイン静注用 15mg
〔一般名〕	ベルテポルフィン
〔申請者名〕	日本チバガイギー株式会社
〔申請年月日〕	平成 14 年 4 月 23 日
〔剤型・含量〕	1 パイアル中にベルテポルフィン 15mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
〔申請時用法・用量〕	ベルテポルフィンとして $6\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光 (波長 $689 \pm 3\text{nm}$ 、光照射エネルギー量 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 、照射出力 $600\text{mW}/\text{cm}^2$) を治療スポットに 83 秒間照射する。 なお、3 ヶ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

２．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるベルテポルフィンは、 年に 社によって開発された合成ポルフィリンであり、690 nm 付近の光を吸収し活性化される光感受性物質である。海外では 年から、 患者及び 患者を対象とした臨床試験が開始され、眼科領域での開発は 年から開始され、中心窩下に脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization <CNV>）を伴う加齢黄斑変性症（Age-related macular degeneration <AMD>）患者を対象とした臨床試験が実施された。本剤は、投与後にレーザー照射により薬剤が活性化されて生成する活性酸素等が、内皮細胞を損傷させ血管を閉塞させることで有効性を発揮すると考えられる（光線力学的療法 <Photodynamic Therapy (PDT)>）（Marcus S & Gomer C ed, *Future directions and application in photodynamic therapy*, SPIE Press, IS6: 5-56, 1990、Kreimer-Birmbaum M, *Sem Hematol*, 26(2): 157-173, 1989、Moan J et al, *Photochem Photobiol*, 46(5): 713-721, 1987）。

本邦では 年から眼科領域での臨床試験が実施され、日本人と外国人での薬物動態の類似性が確認され、国内で実施した第 相試験の結果等を踏まえ、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般申請者は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果とする輸入承認申請を行った。

2003 年 4 月現在、ベルテポルフィンは、スイス、米国、カナダ、オランダ、イギリス、ドイツ、オーストラリア等 71 ヶ国で承認されている。

なお、本剤は 1997 年 6 月 16 日に希少疾病用医薬品に指定されており、また、現在本邦では AMD を効能・効果とする薬剤は承認されていない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるベルテポルフィンにはベンゾポルフィリン誘導体であり、2つの位置異性体（BPD-MA_c及びBPD-MA_p）が存在する。本原薬はBPD-MA_c:BPD-MA_p=1:1の混合物であり、各位置異性体にはそれぞれ2つの光学異性体が存在することから、計4つの構造類似体からなる合成ポルフィリンの混合物であると考えられ、いずれの化合物も690 nm付近の光を吸収し活性化される光感受性物質である。

合成は法まで種類があるが、現在は製造スケールの増大に対応したD法のみで製造されている。なお、構造確認は初期のA法で製造されたロットが用いられているが、化学構造の同一性は、標準品の初期ロット（A法）と現在の標準品であるロット（D法）との元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル等を比較して確認されている。また、誘導体についてはX線構造解析を行い、絶対配置を含めたベンゾポルフィリン骨格の構造が確認されている。

物理化学的性質は、本原薬がからの輸入であることもあり、全て米国薬局方に基づいて実施した結果によって示されている。性状は暗緑色の固体であった。水には溶けず、吸湿性もなかった。示差走査熱量分析の測定結果より非晶質であると結論づけられたため、結晶多形は存在しないと説明された。異性体に関しては上記のとおりであるが、現在までの安定性試験においては、位置異性体及び光学異性体の比率等に変化はなく、またそれ以外の構造異性体については、類縁物質として規格及び試験方法の測定対象に設定されている。光物理的性質では、分離した2種の位置異性体について検討を行い、原薬である混合物と比較した結果、3種の試料に差はなかった。いずれも基底状態ではメタノール中で領域に強い吸収（ $\lambda = \text{nm}$ 、 $\epsilon = \text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ）とnm付近に吸収極大のあるの吸収を示すことが確認された。類縁物質については混在の可能性のあるものが種以上であり、0.1%以上検出された物質は、構造を同定したものが種、未同定のもものが種存在した。強制分解物で認められた物質のうち、原薬からの既知の類縁物質以外のものは種あったが、いずれも安定性試験では検出されなかった。

原薬の規格及び試験方法について、製造元の規格及び試験方法は米国薬局方に準じて設定されているが、日本薬局方に準じた記載へ変更した別紙規格として設定されている。確認試験は、赤外吸収による方法が設定されている他、位置異性体で同一の赤外吸収スペクトルを示すものが存在し区別ができないため、その補完のために液体クロマトグラフ法を別に設定し、保持時間によって確認試験としている。類縁物質として総類縁物質を面積比で%以下、ジアシド体を除く総既知類縁物質を同じく%以下と設定し、個々については分解生成物であるジアシド体を%以下、ジアシド体を除く0.1%以上検出された種をそれぞれ%、その他の類縁物質を%以下と規定している。残留溶媒としては、が設定されている。その他水分、強熱残分、エンドトキシン、生菌数、異性体比、定量法等について設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、pHとして本品1バイアルを水7 mLに溶かした液のpHは5.0~7.0と規定されている。また類縁物質は総類縁物質%以下、ジアシド体%以下、その他の既知類縁物質%以下、また未知類縁物質は個々に%以下、その合計で%以下にそれぞれ規定されている。その他水分、含量均一性試験、不溶性微粒子、発熱性物質試験、無菌試験、定量法等が設定されている。なお、検討したが設定しなかった項目として、異性体比、抗酸化剤含量、浸透圧、平均粒子径、残留溶媒等が挙げられている。

審査センターは、主に以下の点について検討した。

規格設定試験の実施時期がロット製造時から一定期間以上経過した後に実施されている点について、保存時に類縁物質が増加している可能性はないのか説明するとともに、類縁物質の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、管理された条件下で保存されていたロットのリテストを実施し、類縁物質が増加していない事を確認したこと、毒性試験での類縁物質量は、臨床用量を上回る曝露レベルで検討されており安全性は確認されていると考えることを説明した。

水分の測定について、現行法とは異なる前処理によって測定（旧法）されたロットのデータも規格設定に加えていることについてその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、測定法は変更していないので妥当である旨を回答したが、処理法の違いが結果に影響するのかについて詳細に説明するよう改めて求めたところ、申請者は、現行法で測定された結果のみをもとに規格を設定すると回答し、水分含量の規格値を %以下にすると説明した。

標準品の含量で定量値を補正していることについて、標準品含量の測定時期、標準品の保存方法、リテスト期間等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、標準品は原薬（ 保存）より低温の で保存しており、リテスト期間等も適正に管理していること、また含量はリテスト後の最新の値を使用していることを説明した。

製造工程でハロゲン系溶媒を用いている点について、他の溶媒に変更できないか申請者に検討を求めたところ、 を分離させるためには 混合液の使用が不可欠であり、現時点では難しいと考える旨が説明された。

審査センターは、以上について了承した。

また、審査センターは、本剤の製造工程で使用される動物由来成分をあげ、最終製品へのウイルス混入等の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本製剤の製造に関連する動物由来成分は 4 種類あること、1 つ目はベルテポルフィンの製造出発原料であるプロトポルフィン ジメチルエステルで、ブタのヘミンを起源としていること、2 つ目はベルテポルフィン中間製剤の製造に用いられるエッグフォスファチジルグリセロール（EPG）で、ニワトリのレシチンを起源としていること、3 つ目は EPG の製造工程で使用されるホスホリパーゼ D でカゼインを含む培養液でストレプトミセス属を培養することにより得られること、4 つ目は最終製剤に添加される乳糖でウシの乳を起源としていることを述べ、各動物は欧州あるいは米国で管理されたものを使用しており、ウイルス汚染の可能性は低いと考えられ、また乳やその抽出物にはウイルス汚染の可能性はないと考えることを説明した。その上で申請者は、ブタ血液からヘミンを得る工程（アセトン/塩酸抽出/ろ過）EPG 製造でのエタノール処理工程については、GLP に基づきパルボウイルス等のウイルスクリアランス試験を実施しており、十分なウイルス除去効果が確認されていること、それ以外にも高熱あるいは強酸処理工程が存在しウイルス除去効果を有していると考えられることなどから、本製剤がウイルスで汚染される可能性はなく安全であると考えており、規格として規定する必要性はないと考えることを説明した（なお、「ベルテポルフィン」は高温熱処理及び強酸性下処理により病原体の不活化/除去処理を行ったものである旨は申請書に記載されており、乳糖についても通知（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号 厚生省医薬安全局長通知）に基づく記載がなされている）。

審査センターは、製造工程等から考えると、最終製剤がウイルスで汚染される可能性は低いと考える。

その他、審査センターは、位置異性体によって有効性に違いがないと説明している一方で、

を行うと述べている点について、その必要性を説明するよう申請者に求めたところ、申請者から、
は開発の初期に実施していたが、現在では必要がなく実施していないと回答されたため、その旨を明確に記載するよう変更を指示するとともに、旋光性等の他の部分についても記載の内容に不備や誤謬が認められたため、適切に改めるよう指示した。

八．安定性に関する資料

安定性について、原薬は長期安定性試験（、36ヶ月）では、3ヶ月時点で類縁物質、24ヶ月時点で定量値及びエンドトキシン試験に規格外の測定値が見られたが、それ以外は安定であった。5での安定性試験(36ヶ月)では、12ヶ月以降類縁物質量が規格値を超えるロットが存在し、25 / 60 %RHでの安定性試験では、3ヶ月以降類縁物質が規格値を逸脱していた。光安定性試験については特に問題となる結果はなかった。

製剤については、長期保存試験（25 / 60%RH）、加速試験（40 / 75%RH）及び光安定性試験において問題となる点は見られなかった。以上のことより、製剤の安定性は3年以上担保されると申請者は説明した。また温度サイクル試験（で、時間と時間）を行っており、結果に問題はなかった。本製剤は投与前に注射用水 7.0 mL を加えて調整し、また投与時にはさらにブドウ糖注射液で 30 mL に希釈して用いるため、この調整液及び希釈液を加えた状態で 25、8時間放置後の安定性を調べたところ、いずれも問題となる点はなかった。

審査センターは、主に以下の点について検討した。

原薬においてでも規格値を逸脱するロットが認められたことについて、リテスト期間を3年とする旨に記載しているが、その妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、逸脱値は36ヶ月までの途中の測定時点で認められており、それ以外の測定時点では規格内であったことなどから、これらの逸脱値は測定時における異常値であると考えており、リテスト期間は妥当であると回答した。なお本申請において原薬は承認申請されておらず、別紙規格で規定されるのみであるので、申請書上ではリテスト期間等の規定はなされていないが、回答中では3年のリテスト期間で承認を受けているとのことであったため、審査センターはその旨を概要に記載するよう指示した。

また、原薬のでの安定性が担保されていないことから、製剤の室温での安定性が担保できるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤での安定性試験の結果から36ヶ月までの安定性は確認されていると考えること、原薬は製剤中でリン脂質と複合体を形成していること及び添加されている抗酸化剤によって安定化が図られていることから、製剤の安定性は担保されていると考える旨を回答した。

審査センターは、以上について了承した。

二．毒性に関する資料

ベルテポルフィン[®]は水に不溶性であることから、一部の *in vitro* 試験を除いて、毒性試験は注射用製剤（CV-001）を用いて実施された。

単回投与毒性試験は、ラット及びブイヌを用いて静脈内投与により実施された。ラットにおける非光照射下の概略の致死量は 100 mg/kg 超であり、特記すべき所見は認められなかった。一方、ラット及びブイヌを用いて投与3時間後に光照射（後肢皮膚 2.83 cm² に対し波長 687～713 nm の光を、ラットで

0、25、50、100 J/cm²、イヌで0、3~15、50、100 J/cm²それぞれ照射)を行った試験では死亡は認められなかったが、照射部位に浮腫、皮膚褐色化、痂皮等の皮膚障害が、イヌの20 mg/kg 投与光照射群で赤血球系指標の低下が認められ、無毒性量はラットの非光照射下で10 mg/kg、光照射下(25~100 J/cm²)で0.5 mg/kg、イヌの非光照射下で20 mg/kg、光照射下(50 J/cm²)で0.1 mg/kgと判断された。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施された。3日間隔4回間欠投与試験(後肢皮膚2.83 cm²に対し投与3時間後、波長687~713 nmの光を50 J/cm²照射)において、ラットで1.0 mg/kg/日以上投与群、イヌで0.5 mg/kg/日以上投与群に照射部の皮膚障害が、ラットではその他に1.0 mg/kg/日以上投与群に肉眼的溶血の発現例数の増加、赤血球系指標の減少及び白血球数の増加が、0.5 mg/kg/日以上投与群及びプラセボ投与群に脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量はラットで0.5 mg/kg/日未満、イヌで0.1 mg/kg/日と判断された。2週間投与試験(非光照射)では、ラットでプラセボ対照群及び25 mg/kg/日以上投与群に、赤血球系指標の減少、脾臓重量の増加、脾臓の髄外造血亢進、骨髄の赤芽球増生等が、10 mg/kg/日以上投与群に肝臓の髄外造血亢進が認められ、イヌで25 mg/kg/日(3日目より10 mg/kg/日に減量)投与群でラットと同様な所見の他、ALP及びAST(GOT)の増加、肝臓クッパー細胞内のヘモジデリン沈着、肝門脈周囲好中球浸潤、間質性腎炎等が認められ、無毒性量はラットで2 mg/kg/日、イヌで5 mg/kg/日と判断された。28日間投与試験(非光照射)では、ラットで2 mg/kg/日以上投与群で2週間投与試験と同様の所見並びに投与部位の血管炎、血管周囲炎等が認められ、無毒性量は2 mg/kg/日未満と判断された。投与量漸増試験がイヌを用いて実施された。本試験は0.2 1 5 10 mg/kg/日の漸増投与量を5~12日間の休薬期間において3日間連続静脈内投与されたが、いずれの投与量においても変化は認められなかった。なお、イヌの28日間投与試験は、本剤の臨床使用は3~4ヶ月の間隔を置いた単回投与であり、かつ本薬の血漿中からの消失は速やかであること(へ項参照)。ラット及びイヌの反復投与試験の結果は質的に類似しており、また、ラットにおいて2週間及び28日間投与試験の結果は投与期間の延長により毒性の量的な増大はみられたが、質的に同様であること、イヌの投与量漸増試験において臨床用法に近い形で間欠的に30日間投与した場合に毒性は認められていないこと等により実施されていない。申請者は、反復投与毒性試験において認められた赤血球系指標減少の発現機序について、この所見はプラセボ投与群でも認められていること、ラット2週間投与試験でCV-001液を5%デキストロース液で希釈した投与群では認められなかったこと、ラット間欠投与試験で高用量群で顕著に認められたのは、光照射により生じたと推察される照射部位における赤血球の破壊が加わったと考えられることから、製剤中のリン脂質による溶血作用及び光活性化された本薬による照射部位での赤血球破壊によると説明した。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて静脈内投与により実施された。

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、3 mg/kg/日以上投与群の雄親動物に摂餌量の減少が、雌親動物にMCHC(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)の増加が認められたが、生殖能及び胚に対する影響は高用量(10 mg/kg/日)群においても認められなかったことから、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して1 mg/kg/日、生殖能に対して10 mg/kg/日、胚に対して10 mg/kg/日と判断された。

ラットの胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生・母体機能に関する試験において、母動物の1 mg/kg/日投与群にMCV(Mean Corpuscular Volume)及びMCH(Mean Corpuscular Hemoglobin)の増加が認められたが、生殖能及び出生児に対する影響は高用量(10 mg/kg/日)群においても認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性に対して1 mg/kg/日未満、生殖能に対して10 mg/kg/日、出生児

F₁ に対して 10 mg/kg/日と判断された。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、母動物は予備試験では 10 mg/kg/日以上投与群に網状赤血球数の増加等が認められたが、本試験では高用量（25 mg/kg/日）群に対照群との有意差は認められないものの赤血球系指標の減少が認められた他に本薬の影響は認められなかった。胎児では 10 mg/kg/日以上投与群に無眼球症/小眼球症、25 mg/kg/日投与群に雄の胎児の雌に対する比率の有意な減少及び肋骨弯曲の有意な増加が認められたことから、無毒性量は母動物の一般毒性に対しては予備試験の結果を考慮し 2 mg/kg/日、生殖能に対して 2 mg/kg/日、胎児に対して 2 mg/kg/日と判断された。申請者は、胎児の骨格異常の発生機序について、母体または胎児の低酸素症により骨格奇形が発生したとの報告（Clark R et al, *Teratology*, 30: 319-332, 1984、Carda MR et al, *Teratology*, 43: 448, 1991、Fantel A et al, *Teratology*, 44: 55-362, 1991）があり、母動物の赤血球指標の減少に起因する低酸素症との関連が疑われると説明した。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、母動物の 10 mg/kg/日投与群に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、胎児に対する影響は高用量（10 mg/kg/日）群においても認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性について 3 mg/kg/日、生殖能に対して 10 mg/kg/日、胎児に対して 10 mg/kg/日と判断された。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施され、いずれも陰性と判断された。

がん原性試験は、「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」で示されているがん原性試験の実施が必要な条件に該当しないことから実施されていない。

局所刺激性試験については、ラットの 28 日間反復投与毒性試験で投与部位の血管周囲炎、血管炎の頻度が増加したものの、これらはいずれも軽度の変化であったこと、28 日間の休薬により消失したこと、他の毒性試験において投与部位の変化は観察されなかったことから、本薬は投与部位において重篤な局所刺激性は示さないと考えられた。

抗原性試験については、モルモットを用いて ASA 反応及び PCA 反応により検討し、抗原性は認められなかった。

依存性試験については、一般薬理試験において中枢神経系への影響が認められなかったことから、実施されていない。

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験において、室内光及び暗黒の両条件下ともに 400 µg/ml（臨床用量投与後のヒトの予想最高血中濃度の 167 倍）で、溶血及び蛋白凝結は認められなかった。

光皮膚毒性については、マウスに単回静脈内投与 3 時間、24 時間、48 時間後に疑似日光（48 J/c m²）を 5 分間全身照射し、除毛した背部皮膚を観察した。投与 3 時間後に光照射を行った 20 mg/kg/日投与群で死亡が、10 mg/kg/日投与群で皮膚褐色化及び痂皮形成が認められたが、他の投与群において光皮膚毒性の所見は観察されなかった。

光眼毒性について、イヌに単回静脈内投与後、日光に 6 時間全身曝露した試験では、眼毒性は示さなかった。なお、レーザー照射による照射部位の光眼毒性については、安全性薬理試験として実施されている。（ホ項参照）

審査センターは、主に以下の点について検討した。

臨床での用法・用量とは異なる照射条件で毒性試験を実施していることから、その試験の意義につ

いて申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤は当初 に対する開発も実施されており、毒性試験で使用した条件は、マウス腫瘍モデルで有効性があり、かつマウスにおける皮膚組織内濃度が最高値に達する時として、投与 3 時間後に光照射することが選択され、これらの試験は、本薬投与による光線力学療法 (PDT) の正常皮膚に対する安全性を確認するために実施されたものであることを説明した。その上で申請者は、これらの条件は今回の申請における臨床での条件とは異なることから、これら光照射下で実施した毒性試験での無毒性量から安全域を求めることは不適當であるが、非光照射下での結果から臨床用量に対する十分な安全域は設定されていると考える旨を説明した。

審査センターは臨床用法とは異なる光照射条件下での毒性試験の意義は理解するものの、本薬の臨床使用時の安全性を提出された毒性試験成績から評価することの妥当性についてさらに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びイヌの単回あるいは反復投与試験の結果から、薬物濃度及び光照射の組み合わせにより毒性の程度は変化し、強い光線に暴露すると皮膚光毒性が発現するものの、その発現は光照射した部位に限られており、全身的な作用は認められなかったこと、光照射により生じる一重項酸素は発生位置から離れて移動することはできず、その生体組織に対する効果は局所的なものであると考えられること、非光照射の毒性試験についても弱照明下 (220 ルックス ~ 260 ルックス未満) で実施しているが光毒性は認められず、当該条件下では光線力学的反応を誘発しないと考えられること、眼手術室の照度 (1000 ~ 2000 ルクス)、通常の室内光 (200 ~ 500 ルクス) で毒性試験に用いた光線量に到達するには、非常に長時間の曝露が必要であると考えられることなどを説明し、臨床においては眼の選択された部位のみに光が照射され、また、本薬が血漿及び組織から速やかに消失することを考慮すると、臨床使用時に光線力学点作用の閾値を超える光線量にヒトが全身曝露されることはなく、提出した毒性試験の結果から、本薬投与時の安全性を担保することは可能であると考えられる旨を回答した (臨床における光線曝露への対策についてはト項参照)。

審査センターは、製剤中の脂質が原因と考えられる溶血は、臨床において生ずる可能性は極めて低いと申請者は考察しているが、その根拠について説明するよう求めた。

申請者は、脂質による溶血の発生機序は、高濃度の外因性脂質に長期間曝露すると赤血球膜の脂質組成に変化が生じることが報告されており、単回投与時は製剤投与中の脂質が、血漿中のリポ蛋白に移行し、反復投与時はリポ蛋白移行に加え赤血球に影響すると考えられ (ホ項参照)、製剤中の脂質を高用量かつ長期間曝露した反復投与毒性試験では溶血が認められたが、*in vitro* 溶血性試験あるいは単回投与毒性試験では脂質によると考えられる溶血は認められなかったこと、イヌの単回投与毒性試験で認められた赤血球系指標の低下は高用量 (20 mg/kg/日) 投与光照射群のみで認められたことから、脂質による溶血ではなく、本薬の高用量投与により赤血球破壊が生じたものであると考えることを回答した。

本薬は構造上金属をキレートしやすいことが予想され、また、生殖発生毒性試験において胎児の骨格異常が認められていることから、カルシウムをキレートしている可能性も含めてヒトへの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ポルフィリンは遷移金属イオンと結合し、熱力学的に安定した錯体を形成するが、体内では遷移金属イオンの濃度が低いことに加え、体内における遷移金属イオンとポルフィリンの結合スピードは極めて遅いが、本薬は血漿から急速に消失すること、また照射時間が短いことから、金属をキレートする可能性は極めて低いと考えられること、カルシウムのような a 族アルカリ土類金属は共

有結合の錯体を形成することができず、化学反応はイオンの生成に左右されるが、生理的 pH のもとで本薬がカルシウム錯体を形成することは不可能であると考えたことを回答した。

審査センターは以上について了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

< 提出された資料の概略 >

薬理的検討でベルテポルフィン[®]は、脂質複合体を基剤とした製剤 (CV-001) を注射用水 (CV-001 と記載) あるいは DMSO 水溶液に溶解 (A-ベルテポルフィン) して使用された。

(1) 光活性化の至適条件 (添付資料ホ-1~ホ-2)

光線の至適波長について、マウス P815 細胞による細胞毒性作用、DBA/2 マウスにおける皮膚障害作用、M1 腫瘍細胞を皮内投与した DBA/2 マウス腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果を指標として検討された。CV-001 は、682~690 nm で強い細胞毒性作用を示し、630~640 nm と 680~690 nm で強い皮膚障害作用を示す一方で、685~693 nm では抗腫瘍作用を示し、688 nm で最も作用が強かったことから、本薬を光活性化させるための光線波長は 689 ± 4 nm が適切であると考えられた。

光線照射の至適条件が実験的サル脈絡膜新生血管モデル (Ryan SJ et al, *Arch Ophthalmol*, 100: 1804-1809, 1982) における血管閉塞作用を指標として検討され以下のような結果であった。

まず CV-001 の投与量及び光線照射時期について、0.25~1.0 mg/kg の用量で検討され、0.375 mg/kg 及び 1.0 mg/kg を投与し、投与後 10~60 分後に光照射した時の血管閉塞率は、それぞれ 73.5 % 及び 100 % であり、一方、正常網膜/脈絡膜への障害の程度を 1~5 段階に分類して評価 (グレード 1~3 : 許容範囲内、グレード 4 : 許容限界、グレード 5 : 許容範囲外) すると、0.375 mg/kg 投与時にはグレード 5 は認められず、グレード 4 が 24 % 程度認められたが、多くはグレード 3 以下の障害であり、1.0mg/kg 投与時には全例でグレード 4 又は 5 の障害が認められた。また、照射時期を 20 分以下に限定すると、近隣組織への影響も軽度であることから、0.375 mg/kg が至適用量であり、光線の照射時期は投与後 10~20 分が適切であると考えられた。

光線の照射出力については、一定の条件 (投与量 : 0.375 mg/kg、光線波長 : 692 nm、照射エネルギー量 : 150 J/cm^2 、照射時期 : 投与後 15~62 分) で、照射出力を $150 \sim 1800 \text{ mW/cm}^2$ とした場合、 900 mW/cm^2 を超えると正常組織の障害が著しく、照射出力については、安全性を考慮して 600 mW/cm^2 とすることが適切と考えられた。

また、光線の照射エネルギー量について、一定の条件 (投与量 : 0.375 mg/kg、光線波長 : 692 nm、照射出力 600 mW/cm^2 、照射時期 : 投与後 20~64 分) で、照射エネルギー量を $50 \sim 600 \text{ J/cm}^2$ とした場合、 $50 \sim 600 \text{ J/cm}^2$ で約 50 % の新生血管閉塞作用が認められ、正常組織への障害は軽度であったが、 400 J/cm^2 以上で網膜剥離が確認されたことから、照射エネルギー量は 200 J/cm^2 以下が適切であると考えられた。

(2) 効力を裏付ける試験

1) 標的組織への選択的な移行性 (添付資料ホ-3~ホ-6、参考資料ホ-1)

結腸腺癌の先天性腫瘍細胞を両後肢に移植した実験的腫瘍ラットにおいて、A-ベルテポルフィン (3.5 mg/kg) の静脈内投与では、腫瘍外側部分の濃度が周囲の筋組織に比較して約 2.3 倍高く移行した。

腫瘍細胞への取り込み速度について、CV-001 (3 µg/mL) を腫瘍細胞 K562 (ヒト白血病細胞、 10^7 /mL) 及び L-1210 (マウス白血病細胞、 10^7 /mL) とインキュベーションすると、CV-001 は腫瘍細胞内へ速やかに取り込まれ、約 30 分後にはほぼ最高濃度に達した。細胞内ベルテポルフィン濃度は正常脾臓細胞と比較して腫瘍細胞で高かった。また、M1 腫瘍移植 DBA/2 マウスに CV-001 (4 mg/kg) を静脈内投与した時、腫瘍組織内ベルテポルフィン濃度は 15 分で最高値となり、3 時間まで持続した。

以上から、本薬は正常組織より腫瘍組織へ高い移行性を示すことが示唆された。

ウサギ角膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (3 mg/kg) を耳静脈内投与した時、角膜新生血管内のベルテポルフィン濃度は、投与後 15 分でほぼ最高となり、その後ゆるやかに上昇して投与後 60~90 分で最高値に達し、2 時間後まで持続した。そして投与後 6 時間に最高値の 50% まで減少した。

サル虹彩新生血管モデルにおいて、CV-001 (2 mg/kg) を静脈内投与した時、ベルテポルフィンは正常虹彩血管よりも新生血管で多く検出され、過蛍光は投与後 20~30 分まで持続した。

2) 血管閉塞作用 (添付資料ホ-2、ホ-5、ホ-7)

実験的サル脈絡膜新生血管モデルにおいて、CV-001 の静脈内投与後 5~120 分に光照射 (照射出力 600 mW/cm^2 及び照射エネルギー量 150 J/cm^2) すると、CV-001 (1 mg/kg) の投与時に 100% の閉塞率を示し、0.5 及び 0.375 mg/kg 投与時では、投与後 60 あるいは 50 分未満の早い時期に照射した場合に 85% 以上の閉塞率が得られたが、照射時期が遅い場合には十分な閉塞率は得られなかった。一方、CV-001 を 1.0 及び 0.5 mg/kg 投与した場合には、投与後の光照射の時期にかかわらずグレード 4~5 の強い障害が全例で認められたが、0.375 mg/kg の投与時では、いずれの照射時期でもグレード 4~5 の強い障害は約 30% 程度であった。

また、ウサギの角膜を縫合することで作成した角膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (2.0 mg/kg) を静脈内投与した 1 時間後に光照射した時、 10 J/cm^2 以上の照射で血管は完全に閉塞され、光照射後 4 週間以上持続した。組織学的所見では $10 \sim 50 \text{ J/cm}^2$ の光照射において、新生血管内皮細胞に強い障害が認められ、正常な虹彩血管に対しては、 100 J/cm^2 の光線照射でも完全な血管閉塞及び血管内皮細胞の障害は認められなかった。低エネルギーでも完全な血管閉塞作用が認められたことから、本薬 2.0 mg/kg は用量として過量である可能性が示唆された。

カニクイザルの眼をレーザー光線で焼灼することで作成した脈絡膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (0.375 mg/kg) を静脈内投与した 20~50 分後に光照射した時、血管閉塞作用は 4 週間後においても持続した。正常網膜及び脈絡膜に対して CV-001 は、照射 24 時間で血管閉塞作用を示したが、7 週間後にはその作用はほぼ消失した。

以上から、0.5 及び 1.0 mg/kg を投与した場合には新生血管の閉塞効果は高いが、正常網膜及び脈絡膜にも障害を示すことから、新生血管を選択的に閉塞できる用量としては、0.375 mg/kg が適切であり、投与後 20~50 分に光照射することで、近隣組織への影響を最小限にすることができると、ヒト AMD への有効な治療法となる可能性が示唆された。

なお、当初概要中でこれらの動物モデルは「実験的加齢黄斑変性症モデル」と記載されていたが、その妥当性について申請者へ照会し、実際には加齢黄斑変性症の 1 つの特徴である新生血管をターゲットにしていることから、その記載は「実験的新生血管モデル」へと変更された。

(3) 作用機序

1) 標的組織への選択的な移行性 (添付資料ホ-4、添付資料ホ-8~ホ-9、参考資料ホ-2)

ヒト血漿中に CV-001 又は A-ベルテポルフィンを添加してインキュベーションすると、CV-001 はリポ蛋白分画に 91.1 %、アルブミン分画に 5~7 % 存在するのに対して、A-ベルテポルフィンはリポ蛋白分画に 49.1 %、アルブミン分画に 35.9 % 存在していた。しかし 24 時間後のリポ蛋白分画への分布率は、CV-001 及び A-ベルテポルフィンでそれぞれ 90.4 % 及び 86.7 % であり両者に差は認められなかった。また、CV-001 は VLDL(very low density lipoprotein)、LDL(low density lipoprotein) 及び HDL(high density lipoprotein) の各分画へほぼ同じ割合で分布したが、A-ベルテポルフィンの場合には大部分が HDL に分布した。この機序については不明である。

動脈硬化症モデルとして 2% コレステロール負荷-バルーン損傷ウサギ(NZW : LDL 受容対数が減少) 及び Watanabe 遺伝性血症ウサギ(WHHL : LDL 受容体が欠損) を用いた検討では、CV-001 (6.0 mg/kg) 投与後の血漿からのベルテポルフィンの消失は速く、半減期は NZW で 27.2 分、WHHL で 36.1 分であった。血漿中ベルテポルフィン量は NZW では IDL (intermediate density lipoprotein) を含む VLDL 分画に、WHHL では LDL 分画に主に存在していた。

以上から、製剤の脂質複合体は、本薬のリポ蛋白分画への移行性に大きな役割をはたしていると考えられた。

また、NZW ウサギには CV-001 を静脈内投与した場合には、動脈硬化組織と正常動脈組織への移行に大きな差は認められなかったが、LDL と結合させた A-ベルテポルフィンを投与した場合には、正常動脈組織よりも動脈硬化組織へ 3 倍より多く移行した。WHHL ウサギに CV-001 を投与した場合にも、動脈組織への移行性が正常動物組織よりも約 2~3 倍程度高く、リポ蛋白に結合したベルテポルフィンが scavenger-receptor を介して取り込まれることが示唆された。

M1 腫瘍発生 DBA/2J マウスに ³H-A-ベルテポルフィン-リポ蛋白結合物をベルテポルフィンとして 4~5 mg/kg 静脈内投与した時、腫瘍組織内ベルテポルフィン濃度は LDL との結合物で最も高かった。投与 3 時間後の腫瘍 / 皮膚組織内濃度比は約 2 であり、ベルテポルフィンは LDL と結合することで、LDL-receptor を介して、選択的に腫瘍組織へ移行することが示唆された。

なお、参考資料で、腫瘍細胞 (L-1210、P-385、LLC、B-16、MS-2、M-5 あるいは Colon26) を接種したマウスにおいて、¹²⁵I-LDL の腫瘍組織内取り込みは肝臓等の正常組織に比較して高いこと、腫瘍組織 (LLC、B-16、MS-2 及び Colon26) から分離された細胞膜では、-VLDL との親和性が高いこと、-VLDL の親和性と LDL の取り込みとの間に相関性が認められ (r=0.856)、腫瘍組織などの増殖性細胞における LDL-receptor 数の増加が示唆されたことなどが示されている。

以上から申請者は、本薬は投与後直ちに血漿リポ蛋白と結合し、新生血管に存在する LDL-receptor を介して、選択的に標的組織へ送達されると考えることを説明した。

2) 光活性化による細胞障害作用 (添付資料ホ-4、ホ-10~ホ-12、参考資料ホ-3~ホ-4)

本薬の光活性化による一重項状態を直接的に測定したところ、エネルギーレベル kcal mol⁻¹、寿命 ns 及び蛍光量子収率 (酸素充満溶媒) であり、三重項状態では、エネルギーレベル kcal mol⁻¹、寿命 = μs であった。また、本薬はエネルギー順位のより高い三重項状態 (、 N2 充満) で存在し、一重項酸素 (¹O₂ : 量子収率) を生成する。酸素存在下におけるベルテポルフィンの光分解量子収率は有機溶媒中で × のオーダーであり、化学的な分解を受けることなく励起状態から基底状態に戻ると考えられた。

本薬をエタノールに溶解した場合及び dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) リポソームに埋め込んだ場合には、光照射により高い ¹O₂ 量子収率 (いずれの場合も) が認められたが、水溶液では収

率は低かった()。スカベンジャーであるヒスチジンあるいは 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan(DABCO) の添加、光線、酸素又は本薬のいずれかの欠如により $^1\text{O}_2$ 生成は抑制された。 $\text{O}_2 \cdot -$ (ラジカル) 生成量は、本薬の濃度に依存して増加し、SOD $\mu\text{g/mL}$ により抑制された。また、電子供与体であるグルタチオン mM を添加した場合には 5,5-dimethyl-1-pyrroline-1-oxide (DMPO)/ $\text{O}_2 \cdot -$ 付加物の生成が増加した。本薬の DPPC 溶液では DMSO 水溶液に比較して DMPO/ $\text{O}_2 \cdot -$ 付加あるいは DMPO/水酸化ラジカル ($\cdot\text{OH}$) 付加物の生成が増加し、付加物の生成は光線、酸素又は本薬のいずれかの欠如等により抑制された。

ヒト胸部動脈 (冠状動脈バイパス術の患者) 又は冠動脈 (拡張型心筋症又は虚血性心疾患で心臓移植の患者) 由来の平滑筋細胞 (SMC) において、C-001 投与 1 時間後に光照射した時、SMC 生存率は濃度依存的に低下した (LD_{50} 値 = 12.5 ng/mL)。なお、光照射しない場合には細胞障害性は認められなかった。

ウサギ角膜新生血管モデルにおいて、CV-001 (2 mg/kg) を静脈内投与 1 時間後に光照射し、閉塞血管の透過型電子顕微鏡により観察すると、光照射 ($5 \sim 100 \text{ J/cm}^2$) された角膜新生血管内皮細胞は損傷され、血管内は赤血球細胞で充満し、時に凝集した血小板もみられたが、周りの組織にはほとんど影響がみられなかった。虹彩部分は、 100 J/cm^2 の光照射でも血管内皮細胞等も含めてほとんど損傷が認められなかった。

M1 腫瘍移植 DBA/2J 系マウスに、A-ベルテポルフィンの HDL 又は LDL 結合物をベルテポルフィンとして 6 mg/kg 静脈内投与し、その 3 又は 8 時間後に、腫瘍細胞を分離して蛍光灯下 (3.8 J/cm^2) で 1 時間光照射すると、HDL 及び LDL のいずれの結合物でも 3 時間後に細胞致死率は上昇したが、LDL 結合物の場合には投与 8 時間後においても 51 % の細胞致死率を示し、HDL の場合 (18 %) よりも有意に高く、LDL 結合物が本薬送達の主体となる可能性が示唆された。

以上から、本薬は光活性化により生成された活性反応体が血管内皮細胞に損傷を与え、リポキシゲナーゼやシクロオキシゲナーゼ経路を介して凝血促進因子や血管粘性因子を生成し、血小板凝集や血栓形成及び血管収縮を誘発し、血管を閉塞させる可能性が示唆された (Fingar VH, *J Clin Laser Med Surg*, 14: 323-328, 1996、Moan J & Berg K, *Photochem Photobiol*, 55: 931-948, 1992)。

(4) 異性体の薬理活性

ベルテポルフィンは、1:1 の割合で 2 つの位置異性体 (BPD-MA-A1 < BPD-MA_C > 及び BPD-MA-A2 < BPD-MA_D >) から構成される。また、2 つの位置異性体には、それぞれ 1:1 の割合で存在する 2 つの光学異性体を有する (口項参照)。

横紋筋肉腫 DBA/2 マウスから採取した M-1 腫瘍細胞と各位置異性体 ($2 \sim 30 \text{ ng/mL}$) を *in vitro* でインキュベーションした時の細胞致死率及び DBA/2 マウスへ各位置異性体 (2 mg/kg) を静脈内投与したときの腫瘍消失率を指標にすると、光照射により活性化された 2 つの位置異性体の効力は同程度であると考えられた。

また、P815 腫瘍細胞と脂質複合体を基剤とした 4 つの光学異性体をインキュベーションした時の細胞致死率を指標にすると、レーザー光線による BPD-M-A2-E ((+)BPD-MA_D) における LD_{50} 値 (3.4 ng/mL) は他の光学異性体での値 ($6.4 \sim 9.2 \text{ ng/mL}$) よりも小さかったが、大きな差はないと考えられた。

(5) 薬物相互作用

本薬は、AMD 患者に対して、約 3 カ月に 1 回の割合で単回静脈内投与されることから、頻回投与される薬剤に比べると、薬物相互作用を発現する可能性は低いと申請者は説明した。

薬理的相互作用については、免疫抑制作用、血小板凝集作用等が本剤投与による PDT に影響する可能性があるため、メトトレキサートあるいはフルナリジンとの相互作用が検討された。メトトレキサート (0.1, 1.0 mg/kg、1 週間に 1 回 3 週間) あるいはフルナリジン (50 mg/kg) をマウスに経口投与後、CV-001 (1.0 mg/kg) を静脈内投与し、その 30~60 分後に光照射して、皮膚障害性 (紅斑あるいは痂皮の程度) を比較したところ、これらの薬物との相互作用はないと考えられた。

(6) 安全性薬理

心血管系に及ぼす影響について、覚醒ミニブタに CV-001 (2.0 mg/kg, 7 mL/min) を光照射しない条件で静脈内投与した時、全身血圧、心拍数、心拍出量、肺動脈圧及び心電図、剖検所見及び組織学的所見に対して影響を及ぼさなかったが、麻酔ブタへ同様に投与した場合には、全身血圧、心拍数及び心拍出量の減少と肺動脈圧の上昇が認められた。心電図には、洞房結節以外の異所性刺激による一時的な拍動と伝導性の変化が認められた。投与後 7~10 分後には回復したが、1 頭は投与 10 分後に死亡した。CV-001 (2 mg/kg) を 1~3 mL/min (45 分間) の速度で麻酔ブタに持続投与した時には、7 mL/min の急速投与で認められた心電図の変化等は認められず、軽度な血圧あるいは心拍数の変化が認められたのみであった。24 時間絶食し不動化したブタにおいても同様の結果が得られた。

CV-001 投与 5 分後のミニブタにおける補体活性化率は 0~88% であり、検討した中 (ミニブタ、ラット、イヌ、ウサギ) ではウサギ (0~28%) で最も低かった。

臨床試験での患者血清を用いて C3a 及び C5a ペプチド活性を測定したところ、CV-001 の投与前後でほとんど変化しなかった。

以上から申請者は、麻酔ブタでみられた心血管系での異常変化は、補体の活性化に基づくアナフィラキシーであり、投与速度に依存するもので、ブタ特有の反応である可能性が高いと説明した。

正常眼組織への影響を検討するため、A-ベルテポルフイン LDL 結合物 (2.0 mg/kg) を 2~3 分かけてウサギに静脈内投与し、その 30 分以内又は 180 分後に光照射した時、網膜透明性の消失及び網膜剥離等の眼毒性が認められた。また、アカゲザルに CV-001 (0.25~1.0 mg/kg) を静脈内投与後光照射した時にも正常脈絡膜及び網膜で毒性所見が認められた。これらの結果から、光照射時期が早く、光照射量あるいは CV-001 投与量が多いほど毒性は増大すると考えられた。

(7) 一般薬理作用

CV-001 投与による一般薬理試験として、一般状態・行動、中枢神経系、心循環器系、呼吸器系、消化器系及び肝・腎機能に及ぼす影響について、光照射をしない条件下で検討された。肝機能に対して、CV-001 の 20 mg/kg の静脈内投与でラットの BSP クリアランスを抑制したが、2 mg/kg 以下の投与では認められなかった。

その他、特記すべき事項は認められていない。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、主に以下の点について検討した。

効力を裏付ける試験でサルと比較してウサギでは高用量を必要としているが、ウサギによる実験モデルからヒトにおける作用を予測することが可能であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギの角膜血管新生モデルにおける試験（添付資料ホ-5）は、サルによる脈絡膜新生血管モデルによる試験（添付資料ホ-7）以前に実施され、マウス腫瘍モデルでの成績を基に、投与量と照射量を設定しているが、低照射量（ 10 J/cm^2 ）でも血管閉塞が認められており、検討した用量は過量であったと考えられ、その後のサルでの試験条件を設定する際の基礎となっていることを説明した。その上で申請者は、ウサギ新生血管モデルは、角膜に新生血管を形成しており、AMDとは解剖学的に異なっていること、ウサギの網膜下血管は正常血管であったため、微小解剖学的な構造は脈絡膜新生血管の構造とは異なること、ウサギの網膜血管系及び網膜色素上皮組織は霊長類の網膜と異なるため、ウサギを用いた試験結果を霊長類に適用することはできないこと、本薬 0.375 mg/kg (4.5 mg/m^2) をサルにポラス静脈内投与し、投与後 10～30 分での血漿中濃度は、本薬 6 mg/m^2 を 10 分間ヒトに持続静脈内投与した時の血漿中濃度とほぼ同様であったことを述べ、ヒトでの用量はウサギではなくサルによる試験結果から設定していることを説明した。

審査センターは、安全性薬理試験で認められたブタでの心血管系アナフィラキシー様反応について、ヒトで発現する可能性が低いとする根拠を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、当該事象は投与速度及び麻酔そのものと関連があると考えており、反応の程度は個体によって異なるものの、重篤な場合には死亡に至った場合もあったが、抗ヒスタミン薬の投与により症状は抑制されたこと、これらの反応は他のリポゾーム製剤でも認められており、補体活性化と関連すると考えられること（添付資料ホ-21、Norbury K et al, *QLT report TX-94025*, 1994、Wassef NM et al, *J Immunol*, 143: 2990-2995, 1989、Szebeni J et al, *Circulation*, 99: 2302-2309, 1999、Chonn A et al, *J Immunol*, 146: 4234-4241, 1991）を説明した。その上で申請者は、補体活性化率は他の動物種（ラット、ウサギ、イヌ）に比べブタで最も高かったこと（添付資料ホ-21）、覚醒ブタでは $15 \sim 28 \text{ mL/min}$ の比較的早い速度で投与した場合にも心血管系の異常は認められなかったこと（Vézina M et al, *QLT report TX-94018*, 1994）、ブタでの投与量及び投与速度はヒトの場合よりも高いこと、麻酔下又は非麻酔下のイヌに CV-001 (20 mg/kg) を投与した際に血圧、心拍数、心拍出量及び ECG への影響は認められなかったこと（添付資料ホ-25 及びホ-26）、ヒトの血清中で C5a 及び C3a ペプチド活性は投与により変化しなかったことから、当該反応がヒトで発現する可能性は低く、本剤は医学的な監視下で静脈内投与されるため、心血管系アナフィラキシー様反応が認められた場合でも抗ヒスタミン剤等により治療を迅速に実施することができることを考える旨を回答した。

以上について審査センターは、本薬の薬理作用について腫瘍細胞等本申請での効能・効果と直接関係しない検討結果から説明されている部分があるものの、本薬の物理化学的性質、脈絡膜新生血管モデルでの検討結果等から、本薬の薬理作用は示されていると考える。なお、本薬による新生血管閉塞の持続性、血管系アナフィラキシー様反応がヒト発現する可能性等については、臨床成績と併せて評価する必要があると考える。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ベルテポルフィンには 2 つの位置異性体（BPD-MA_C 及び BPD-MA_D）のラセミ体である。

薬物動態の検討には、非標識体、¹⁴C 標識体が用いられた。

（１）動物における成績

ラットに ¹⁴C 標識体の 4 mg/kg を単回静脈内投与後 15 分の全血中総放射能濃度は、雌雄とも約 $10 \mu\text{g eq./mL}$ で多相性の消失を示した。投与後 3～8 時間で算出した $t_{1/2}$ は、雌雄でそれぞれ 3.98 時間及び

4.58 時間であった。雌の全血中放射能濃度は雄に比べ低く推移した。

ラットに非標識体の 2、10 及び 25 mg/kg の単回投与後、あるいは 28 日間反復静脈内投与後での血漿中濃度及び AUC は、雌雄共にほぼ線形性を示し、C_{max} に性差は認められなかったが、AUC は単回及び反復投与のいずれにおいても雌(単回投与時; 25 mg/kg: 371.80 µg·hr/mL、反復投与時; 25 mg/kg: 376.43 µg·hr/mL) は雄(単回投与時; 25 mg/kg: 441.13 µg·hr/mL、反復投与時; 25 mg/kg: 496.70 µg·hr/mL) より小さな値を示した。また、反復投与によるパラメータの有意な変動は認められなかった。

イヌに非標識体の 0.1、0.5、及び 0.7 mg/kg を 72 時間毎 4 回頸静脈内投与したところ、最終投与時(投与開始後 9 日目)における位置異性体の薬物動態(0.7mg/kg 投与時 C_{max}; BPD-MA_C: 1.30 µg/mL, BPD-MA_D: 1.98 µg/mL, AUC₀₋₂₄; BPD-MA_C: 1.56 µg·hr/mL, BPD-MA_D: 3.20 µg·hr/mL) は、初回投与時(0.7mg/kg 投与時 C_{max}; BPD-MA_C: 1.25 µg/mL, BPD-MA_D: 1.91 µg/mL, AUC₀₋₂₄; BPD-MA_C: 1.57 µg·hr/mL, BPD-MA_D: 3.18 µg·hr/mL) と類似していた。

ラット、イヌ、及びサルに非標識体を単回静脈内投与した後の位置異性体の血漿中濃度は投与量の増加に伴って増大し、BPD-MA_D は BPD-MA_C より高値で推移し、いずれの動物種においても AUC は BPD-MA_D の方が BPD-MA_C より大きな値を示した。

マウスに ¹⁴C 標識体の 4 mg/kg を単回静脈内投与した後の放射能は速やかに組織に分布し、胆嚢、膵臓、皮膚、精巣及び小腸を除き最初の測定時点である投与後 15 分に放射能濃度での最高値を示した。組織内濃度は血漿中濃度と類似の推移を示したが、本剤の排泄に関わる胆嚢及び肝臓中の濃度は血漿中濃度より全ての時点で高値であり、次いで血液、腎臓、肺、及び脾で同じ濃度レベルの推移を示した。一方、脳、眼、皮膚、骨、及び筋肉での放射能分布は低値であった。

ラットに ¹⁴C 標識体の 25 mg/kg を単回静脈内投与した胎盤移行試験で、胎児への移行は極めて低いことが示された(AUC_{0-inf}:胎児中総放射能 2.4 µg·hr/mL, 母獣血漿中総放射能 325 µg·hr/mL, AUC_{0-inf} 比= 0.007 : 1)。

ウサギに非標識体の 6 mg/kg を単回静脈内投与後 30 分に、脈絡膜で周辺部位と比較してより高濃度(27.22 ng/組織 10 mg)のベルテポルフィンの分布が認められた(蛍光分析法)。角膜、強膜及びレンズへの分布はわずかであった。

ベルテポルフィンのヒト血漿に対する蛋白結合率は 97.5~99.1% を示し、リポ蛋白との結合率は 89.8~91.1% であるがアルブミンへの結合は低い(約 5~7%) ことが示された。

ラット、マウス、及びブタに非標識体を静脈内投与した後の血漿中にはベルテポルフィンのエステル基が加水分解することで生ずる BPD-DA (diacid 体) が主代謝物として存在した。

マウス肝臓中及びブタ胆汁中には、主に未変化体の BPD-MA_C と BPD-MA_D 及び代謝物 BPD-DA が確認されたが、他の代謝物は特定できなかった。肝臓及び胆汁中の BPD-MA_C と BPD-MA_D の割合(マウス肝臓中; 1:1.03、ブタ胆汁中; 1:4.8) は、血漿中における割合(マウス; 1:1.42、ブタ; 1:2.4) と類似した。ラットでも胆汁中における BPD-MA_C と BPD-MA_D の割合は 1:10 であり、ブタと同様 BPD-MA_C と BPD-MA_D の肝臓中代謝酵素は立体選択性を示すことが示唆された。

ラットに標識体を投与した時の尿中放射能(投与量の 1% 未満)のほとんどはベルテポルフィンより極性の高い分画に存在し、代謝プロファイルに性差はみられなかった。

また、ラット、イヌ、及びヒトの肝臓試料(スライス、S9、およびミクロソーム)を用いた *in vitro* 試験の結果、位置異性体はエステラーゼにより代謝され主代謝物の BPD-DA が生成し、その代謝速度はラットで最も大きく、ヒトで最も小さいことが示された。また、本酵素は BPD-MA_D より BPD-MA_C

のエステル基に対し選択性が高いことが示された。

ベルテポルフィンには各種 CYP 分子種活性 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) をほとんど阻害しないことが示された (IC_{50} : $> 300 \mu M$)。

雄ラットに ^{14}C 標識体の $4 mg/kg$ を単回静脈内投与した後、投与後 168 時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与量の 0.9 及び 90.3 % が排泄された。主排泄経路は糞中であり放射能のほとんどが 48 時間までに排泄された。回収された総放射能の合計は投与量の 94.5 % で、呼気中への排泄は認められなかった。

(2) ヒトにおける成績

日本人健康成人に非標識体の 3、6、および $14 mg/m^2$ を 10 分間持続静脈内投与 (添付資料ト-1) した後の血漿中総ベルテポルフィン濃度の C_{max} は、それぞれ 0.66、1.32 及び $3.13 \mu g/mL$ であり、位置異性体毎の血漿中濃度 ($14 mg/m^2$ 投与時 C_{max} ; BPD-MA_C: $1.27 \mu g/mL$, BPD-MA_D: $1.87 \mu g/mL$ 、 AUC_{0-inf} ; BPD-MA_C: $2.57 \mu g \cdot hr/mL$, BPD-MA_D: $2.38 \mu g \cdot hr/mL$) は、速やかな分布相とそれに続く穏やかな消失相からなる 2 相性を示した。また、 $t_{1/2}$ は 5.77、5.72 及び 5.62 hr、血漿クリアランスは 102.1、102.7 及び $84.5 mL/hr/kg$ 、分布容積は 0.58、0.57 及び $0.51 L/kg$ であった。また、BPD-MA_C 及び BPD-MA_D の血漿中濃度の差は小さく、両者の $t_{1/2}$ 及び血漿クリアランスは類似し、消失パラメータには投与量に依存した傾向は認められなかった。さらに、BPD-MA_C、BPD-MA_D あるいはベルテポルフィンの AUC 及び C_{max} は、投与量に依存した線形性を示したが、それ以外の薬物動態パラメータは投与量に依存しなかった。

主代謝物である BPD-DA の血漿中濃度は、すべての測定時点において検出限界付近であったため投与量との関連性は確認されていないが、BPD-DA はベルテポルフィンの暴露量 (AUC) の 5~10 % を占めた。BPD-MA_C、BPD-MA_D 及び BPD-DA を合計した尿中排泄量は、日本人で投与量に対して 0.004 % 以下と低かった。

日本人及び外国人の健康成人男性における薬物動態を比較 (添付資料ト-4) すると、非標識体として臨床推奨用量の $6 mg/m^2$ を 10 分間持続静脈内投与後の血漿中ベルテポルフィン濃度の C_{max} (日本人: $1.32 \mu g/mL$ 、外国人: $1.23 \mu g/mL$)、 $t_{1/2}$ (日本人: 5.72 hr、外国人: 5.97 hr)、クリアランス (日本人: $102.7 mL/hr/kg$ 、外国人: $97.4 mL/hr/kg$) は類似していたが、 AUC_{0-t} は外国人の方が 10~15 % 低かった (有意差なし)。更に $14 mg/m^2$ を 10 分間持続静脈内投与したとき、日本人及び外国人において血漿中ベルテポルフィン濃度の C_{max} (日本人: $3.13 \mu g/mL$ 、外国人: $2.45 \mu g/mL$) は類似したが、 AUC_{0-t} は外国人で 35 % 低く ($P=0.005$)、またクリアランスは外国人で 35 % 高かった ($P=0.029$)。また、BPD-DA の血漿中濃度は低く推移した。

また、日本人及び外国人の健康成人で BPD-MA_C 及び BPD-MA_D の血漿中濃度推移は類似しており、光学異性体比を測定すると、BPD-MA_C のみが立体特異的な代謝を受け (投与後 2 時間以降における $1b-1/1b-2$ 比 $< (-)BPD-MA_C/(+)BPD-MA_C >$ が 2 以上)、BPD-MA_D では代謝の立体特異性は認められなかった。

外国人の肝機能低下患者 (添付資料ト-3) に対して非標識体の $12 mg/m^2$ ($0.3 mg/kg$) を 45 分間持続静脈内投与したとき、軽度肝機能低下患者は外国人健康成人と類似した血漿中濃度推移を示したが、平均 AUC_{0-t} は軽度肝機能低下患者 ($4.60 \mu g \cdot hr/mL$) では外国人健康成人 ($3.25 \mu g \cdot hr/mL$) に比べ 42 % 高く、また $t_{1/2}$ の平均値 (肝機能低下患者: 5.88 hr、外国人健康成人: 4.92 hr) も 19 % 長かった。その他の統計学的に有意な差あるいは傾向はみられず、軽度肝機能低下患者の消失パラメータ (k_{el} 及び $t_{1/2}$) は、外国人健康成人で報告されたものと類似した。

外国人において加齢黄斑変性症患者（添付資料ト-5）及び患者（添付資料ヘ-19）におけるベルテポルフィンの血中動態は、健康成人と類似した。

上記試験成績の結果を基に薬物動態に影響を及ぼす因子が検討され、外国人での検討で 6 mg/m^2 及び 14 mg/m^2 を持続静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、分布容積、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 及び血漿クリアランス）に性差の影響は認められなかったが、 6 mg/m^2 を急速静脈内投与したときには、男性の AUC は女性より 28 % 低く有意差が認められた。また、加齢の影響について、65 歳以上か否かで層別すると、65 歳以上における AUC_{0-t} （平均値）は $3.50 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、65 歳未満での値（ $2.66 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）に比べ 32 % 高く有意差が認められた（ $P=0.022$ ）。一方、 AUC_{0-inf} でも 65 歳以上の方が 27 % 高いという結果が得られたが有意差は認められなかった（ $P=0.067$ ）。

薬物相互作用について申請者は、本薬は血漿中及び肝臓中のエステラーゼにより代謝され、CYP 分子種による代謝や抱合反応（第 相反応）は本薬の代謝過程に関与しないこと、本薬は単回静脈内投与で使用される製剤であり、再治療を実施する場合でも比較的長い期間の間隔（約 3 ヶ月間）をおいて投与されることから、臨床適用時に本剤の代謝過程が関わる薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本剤をウサギに耳介静脈内投与（添付資料ヘ-11）した後の脈絡膜中及び血漿中での未変化体の消失半減期について比較し、また未変化体の脈絡膜中/血漿中濃度比の経時変化について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験では、眼組織のサンプルを投与後 0.5、1、2 及び 24 時間後に採取しており、2 時間後と 24 時間後の間の 2 時点で対数直線的に変化するとは仮定できないことから、眼組織中における消失半減期を推定することは不可能であることを述べた上で、測定された時点でのデータをみると脈絡膜中の未変化体濃度は血漿中の未変化体濃度に依存していると考えられる旨を説明した。

イヌ及びサルに静脈内投与した時（添付資料ヘ-7 及びヘ-8）、 $BPD-MA_C$ の血漿クリアランスは、 $BPD-MA_D$ の約 2 倍であり、動物では $BPD-MA_C$ と $BPD-MA_D$ で薬物動態が異なっているが、日本人健康成人男子に 3 、 6 及び 14 mg/m^2 を 10 分間持続静脈内単回投与した時（添付資料ト-1 及びト-4）の血漿中 $BPD-MA_C$ 及び $BPD-MA_D$ の薬物動態に差はないことから、動物とヒトでの消失特性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトでは動物の場合と異なり $BPD-MA_C$ と $BPD-MA_D$ のクリアランスに立体特異性がみられないが、血漿中消失半減期がヒト、サル及びイヌで類似することから、動物で認められた差は、代謝の立体特異性における種差よりも、本薬のクリアランスにおける種差によるものと考えられることを説明し、2 つの位置異性体の光線力学的活性は同様であり、非臨床試験の結果をヒトに外挿することは可能と考えることを回答した。

審査センターは、日本人及び外国人健康成人男子に本剤 6 mg/m^2 を 10 分間持続静脈内単回投与した時（添付資料ト-4）血漿中未変化体の血漿クリアランスに関して、日本人と外国人との間で有意差はないことから、薬物動態が類似すると申請者は主張しているが、薬物動態パラメータは 1 用量（ 6 mg/m^2 ）のみの比較であること、及び高用量（ 14 mg/m^2 ）での血漿クリアランスは有意に日本人の方が低かったことから、日本人及び外国人健康成人男子における薬物動態の類似性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、 6 mg/m^2 及び 14 mg/m^2 投与時の $t_{1/2}$ 及び C_{max} に有意差はないこと、臨床用量である 6 mg/m^2

投与時では AUC に有意差が無いこと、14 mg/m² 投与時に AUC で差異は認められたものの、AUC は光照射の時期とは異なっている期間の濃度変化まで含んでおり、光照射時期に対応する C_{max} で差がなかったことから本剤の治療効果には影響しないと考えること等を説明し、14 mg/m² 投与時で AUC や CL に差が認められた理由は不明であるが、これらの差は本薬の血漿中からの消失及び用量比例関係に影響を及ぼさないと考えられることを説明した。

審査センターは、外国人加齢黄斑変性症患者を対象として、本剤 6 mg/m² もしくは 12 mg/m² を 10 分間持続静脈内投与した時（添付資料ト-5：BPD OCR 001）の血漿中総未変化体濃度を健康成人と比較考察するとともに、高齢者（65 歳以上）における AUC_{0-t} 及び平均血漿中未変化体濃度は、非高齢者（65 歳未満）に比べ有意に高いことが示されていること、海外臨床試験と本邦の臨床試験を比較すると高齢者の割合が異なる（海外：約 9 割、本邦：約 7 割）ことから、日本人における本剤の安全性等を海外臨床試験成績から評価することの妥当性について見解を示すよう求めた。

申請者は、患者において 10 分間の持続静脈内投与終了から投与開始 40 分後までの間に採取したサンプル数はわずかなため薬物動態パラメータは算出できなかった（添付資料ト-5）が、患者と健康成人に 6 mg/m² を 10 分間持続静脈内投与した時、患者での血漿中濃度は健康成人に比べてやや高いものの、持続投与開始 10 分間の血漿中濃度は患者において 0.86～2.38 μg/mL（平均 1.58 μg/mL）、健康成人において 0.37～1.68 μg/mL（平均 1.25 μg/mL）と重複しており、個体差の範囲内にあると考えられることを説明した。また申請者は、患者を対象にした試験（添付資料ヘ-19）で、65 歳以上（高齢者）もしくは 65 歳未満（非高齢者）に分けて層別したところ、C_{max} は高齢者で 1.14 μg/mL、非高齢者で 1.03 μg/mL と大きな差はなく、別の試験（添付資料ト-4 及びト-5）において、投与開始 10 分後あるいは 20 分後の平均血漿中未変化体濃度は、高齢者と非高齢者で類似していたこと（投与 10 分後；高齢者：1.24～1.82 μg/mL、非高齢者：0.37～1.68 μg/mL、投与 20 分後；高齢者：0.51～1.20 μg/mL、非高齢者：0.22～1.12 μg/mL）、6 mg/m² 投与時の日本人健康成人における C_{max}（1.32 μg/mL）（添付資料ト-1）は外国人健康成人における C_{max}（1.23 μg/mL）（添付資料ト-4）と大きな差はなかったことなどから試験間に存在する年齢分布の差は評価する上で問題ないとする旨を回答した。

審査センターは、外国人の臨床試験成績において本剤の薬物動態が加齢による影響を受けることが明らかとなっており、この点について情報提供する必要があると考える。また、日本人での薬物動態は健康成人男子の試験成績（添付資料ト-1）のみであり、日本人患者での薬物動態は検討されていないことから、本剤の安全性等を評価する上で問題がないかについては専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された資料の概要 >

（ Complete clinical data package について）

本申請は、希少疾病医薬品の指定に基づく申請である。

審査センターは、Complete clinical data package の構成を以下の図のように評価を行い、国内外で実施された中心窩下に脈絡膜新生血管（Choroidal Neovascularization <CNV>）を伴う加齢黄斑変性症（Age-related Macular Degeneration <AMD>）患者を対象とした試験を中心として本剤の有効性及び安全性を検討した。安全性については、本剤投与時の視覚障害等について主に検討した。

	<国内試験>	<海外試験>
第 Ⅰ 相	第 Ⅰ 相試験 (添付資料ト-1; BPD PK 001B) 健康成人男子24例 本剤 3mg/m ² 、6mg/m ² 及び14mg/m ² 安全性・忍容性及び薬物動態 3mg/m ² 群8例、6mg/m ² 群8例、14mg/m ² 群8例	第 Ⅰ 相試験 (添付資料ト-3; BPD 004) 軽度肝機能低下患者9例及び健康成人8例合計17例 本剤 0.3mg/kg (約12mg/m ²) 安全性・忍容性及び薬物動態
第 Ⅱ 相	第 Ⅱ 相試験 (添付資料ト-2及びト-7; BPD OCR 006) <JAT> 非盲検試験 中心窩下新生血管を有する加齢黄斑変性症患者64例 有効性及び安全性 本剤 6mg/m ²	第 Ⅱ 相試験 (添付資料ト-4; BPD PK 001A) 健康成人32例 (男性20例、女性12例) 安全性・忍容性及び薬物動態 6mg/m ² 群12例、14mg/m ² 群12例、6mg/m ² 群8例
		第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-5; BPD OCR 001) 中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者 142例 多施設非盲検非対照試験 眼に対する安全性、CNV閉塞程度及び視力に対する効果 AMD: 128例: classic CNV41例、classic+occult CNV77 例、occult CNV10例、非AMD: 14例 本剤 6mg/m ² 、12mg/m ²
第 Ⅲ 相		第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-6; BPD OCR 002) <TAP> 多施設共同・二重盲検試験 中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性症患者 609例 視力低下に及ぼす抑制効果、安全性 本剤群 (6mg/m ²) 402例、プラセボ群207例
		第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-8; BPD OCR 003) <VIP> 多施設共同・二重盲検試験 早期非増殖の中心窩下脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変 性症患者及び病期的近視患者339例 治療に対するレスポンス比率、安全性 本剤群 (6mg/m ²) 225例、プラセボ群114例

申請者は、海外臨床試験成績を添付資料として位置付けることの妥当性について、

- ・ 国内外で実施された試験 (添付資料ト-2 及びト-7、ト-6) における選択・除外基準は同一であり、本剤投与による Photodynamic Therapy <PDT>で、同様の効果 (CNV 漏出の抑制、視力低下抑制等) が認められたこと
 - ・ 国内外の臨床試験の質を同等に確保するため、病変の評価及び処置に係る医師、視力測定者、写真撮影者に対して、予め Photograph Reading Center<PRC>によるトレーニングを実施し評価の標準化を図っており、また、蛍光眼底造影写真の評価は、治験担当医師だけでなく、国内外とも PRC が実施しており、同一の評価者による客観的で統一した評価が実施されたこと
 - ・ CNV の進展と視力の改善とは逆相関の関係があることが海外試験成績から明らかとなっており、本邦での試験で CNV 進展率を主要評価項目としているが、長期における本剤の視力への影響についても予測可能であると考えること
 - ・ 本剤の薬物動態パラメータは、日本人と外国人で類似していたこと
- などを説明し、海外試験成績から本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であると考える旨を説明した。

提出された臨床試験成績の概要は以下のようであった。

(国内臨床試験成績)

(1) 第 Ⅰ 相試験: ベルテポルフィンを 10 分間静脈内持続投与したときの安全性及び薬物動態の検討 (添付資料ト-1 プロトコル番号: BPD PK 001B)

健康成人男性 24 例を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 3 mg/m²、6 mg/m²及び 14 mg/m²を各群 8 例に 10 分間かけて単回持続静脈内投与することと設定された。なお、本試験で光照射は実施されていない。(薬物動態はへ項に記載)

有害事象は、いずれの用量群でも認められなかった。臨床検査値異常は 3 mg/m² 投与群で 12.5 % (1/8)、6mg/m² 投与群で 62.5 % (5/8)、14 mg/m² 投与群で 0.0 % (0/8) に認められたが重篤な事象はなく、主なものは BUN 上昇 3 件、CPK 上昇 2 件などであり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤の 14 mg/m² までの用法・用量における 10 分間持続静脈内投与は、安全性及び忍容性があり、日本人と外国人での薬物動態が類似していると考えられたこと(へ項参照)から、海外での臨床用量である 6 mg/m² を本邦の臨床試験に適応できる可能性が示唆されたことを説明した。

(2) 第 相試験：加齢黄斑変性症患者における試験(添付資料ト-2<6ヶ月までのデータ>及びト-7<12ヶ月までのデータ> プロトコル番号：BPD OCR 006：JAT)

中心窩下 CNV を有する AMD 患者(目標症例数 60 例)を対象に、本剤投与による Photodynamic Therapy<PDT>の有効性及び安全性を検証する目的で非盲検非対照試験が実施された。観察期間は 12 ヶ月間であるが、申請時には 6 ヶ月までの結果が提出されており、その後 12 ヶ月までの結果が追加で提出された。用法・用量は、本剤 6 mg/m² を 10 分間かけて単回静脈内投与し、投与 15 分後に半導体レーザー(600 mW/cm², 689 ± 3 nm, 50 J/cm²)を 83 秒間照射し、本剤を活性化すると設定された。また、3 ヶ月ごとの検査で CNV 漏出が認められた場合には再治療が必要と設定された。

総症例数 76 例中、12 例(選択基準不適合 11 例、同意撤回 1 例)を除く 64 例に本剤が投与され、これら全例が Intent-to-Treat (ITT) 解析対象であり、その他 9 例(選択基準不適合、眼底写真判定不能、同意撤回による中止等)を除く 55 例が 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月後における Per Protocol (PP) 解析対象であった。なお PRC の判定により CNV の位置が中心窩下以外あるいは分類不能と判定された症例が ITT 解析対象で 7 例、PP 解析対象で 5 例含まれていた。

主要評価項目である classic CNV の進展率(CNV のフルオレセイン漏出の程度(CNV 閉塞効果)による 5 段階評価[完全閉塞(100%閉塞)、部分閉塞(50%以上 100%未満の閉塞)、微小閉塞(50%未満の閉塞)、進展、分類不能]で「進展」と判定された症例の割合)は以下のものであり、ITT 解析対象症例において、6 ヶ月後及び 12 ヶ月後の進展率は、それぞれ 20.3 % (13/64 例)及び 18.8 % (12/64 例)であった。

Classic CNV 進展の患者比率の変化		
来院時期	進展率(症例数)	比率の 95% 信頼区間
ITT 解析対象例		
1 週	1.6 % (1/64)	
3 カ月	14.1 % (9/64)	
6 カ月	20.3 % (13/64)	[11.7, 32.6]
9 ヶ月	18.8 % (12/64)	
12 ヶ月	18.8 % (12/64)	[10.5, 30.9]
PP 解析対象例		
1 週	1.8 % (1/55)	
3 カ月	13.8 % (8/58)	
6 カ月	20.0 % (11/55)	[10.9, 33.4]
9 ヶ月	19.3 % (11/57)	
12 ヶ月	18.2 % (10/55)	[9.5, 31.4]

また、副次的評価項目である最高矯正視力スコアのベースラインからの変化(平均値)(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study<ETDRS>視力検査表による)は以下のものであり、視力が 15 文字以上増加(改善)した症例は投与 6 ヶ月後で 12 例、投与 12 ヶ月後で 13 例であり、逆に 15 文字以上減少(悪化)した症例は投与 6 ヶ月後で 7 例、投与 12 ヶ月後で 9 例であった。

	1週		3ヵ月		6ヵ月		9ヶ月		12ヶ月	
増加										
30-44 文字	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	3	(4.7)	4	(6.3)
15-29 文字	3	(4.7)	8	(12.5)	11	(17.2)	11	(17.2)	9	(14.1)
10-14 文字	4	(6.3)	4	(6.3)	5	(7.8)	6	(9.4)	7	(10.9)
5-9 文字	16	(25.0)	12	(18.8)	11	(17.2)	11	(17.2)	14	(21.9)
安定										
+/- 4 文字	35	(54.7)	24	(37.5)	15	(23.4)	13	(20.3)	13	(20.3)
減少										
5-9 文字	5	(7.8)	7	(10.9)	6	(9.4)	6	(9.4)	6	(9.4)
10-14 文字	0	(0.0)	6	(9.4)	8	(12.5)	4	(6.3)	2	(3.1)
15-29 文字	1	(1.6)	2	(3.1)	6	(9.4)	8	(12.5)	7	(10.9)
30-44 文字	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.1)	1	(1.6)
45 文字	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

また、投与 12 ヶ月後に Classic CNV 及び Occult CNV が完全閉塞していた症例の割合は、それぞれ 50.0 % (32/64 例) 及び 76.6 % (49/64 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 90.6 % (58/64 例) で認められ、重篤な事象は 11 例で発現し、死亡例はなかったが、本剤との因果関係が否定できないと判定された症例が脳梗塞 1 例 (症例番号 A)、視力低下及び網膜下出血 1 例 (症例番号)、視力低下 1 例 (症例番号)、心筋梗塞及び血管形成異常 1 例 (尿生殖器障害及び前立腺疾患も併発したが因果関係は否定された) (症例番号) の計 4 例認められ、前 2 者については治験が中止された。その他 7 例の重篤な事象は、発疹 1 例、尿毒症及び血管形成異常 1 例、事故による外傷 2 例、消化器癌 1 例、イレウス、胆管炎及び膵炎 1 例、蜂巣炎 1 例であったが、いずれも因果関係は否定された。

因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、42.2 % (27/64 例) に認められ、主なものは以下のものであった。

副作用発現症例	42.2 % (27/64)
視覚異常 (治験対象眼)	4.7 % (3/64)
視力低下 (治験対象眼)	9.4 % (6/64)
頭痛	4.7 % (3/64)
好酸球増多	3.1 % (2/64)
高コレステロール血症	3.1 % (2/64)
AST (GOT) 上昇	3.1 % (2/64)
ALT (GPT) 上昇	3.1 % (2/64)

以上より申請者は、本剤投与による PDT は、TAP 試験 (添付資料ト-6 BPD OCR 002) の場合と同様に、classic 及び occult CNV の進展を減少させ、病変の拡大防止及び視力安定化に効果があると考えられ、安全性上も忍容性に問題はなく、海外の場合と同様に国内でも本剤を安全に使用することができることが示されたと考える旨を説明した。

< 海外臨床試験 >

(1) 第 相試験

1) 軽度肝機能低下被験者及び健康被験者における第 相試験 (添付資料ト-3 プロトコル番号 : BPD 004)

軽度肝機能低下患者 9 例 (男性 7 例、女性 2 例) 及び健康成人 8 例 (男女 4 人ずつ) を対象に、本

剤の安全性・忍容性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.3 mg/kg (約 12 mg/m²) を 45 分間かけて単回持続静脈内投与すると設定された (薬物動態はへ項参照)。

安全性について、有害事象は肝機能低下患者で 77.8 % (7/9 例)、健康成人で 75.0 % (6/8 例) で認められたが、重篤な事象は認められなかった。このうち因果関係が否定できない事象は健康成人で発疹、無力症がそれぞれ 1 例、肝機能低下患者で頭痛、眼痛がそれぞれ 1 例の計 4 例であった。

健康成人を対象に投与後 1.5~6 時間後に、背部の正常皮膚に様々な光照射条件で照射したとき、紅斑及び浮腫が認められたが、ほとんどの症例で紅斑は投与 6 日後、浮腫は投与 4 日後までに回復した。また、全被験者を対象に投与前日及び投与 5 日後に、様々な光照射条件で同様に照射したとき、投与 5 日後では軽度肝機能低下患者 1 例で光照射 5 時間後に紅斑が認められたが 7 日後には回復しており、それ以外の症例で紅斑及び浮腫は認められなかった。

以上より申請者は、軽度肝機能低下患者及び健康成人のいずれにおいても、本剤投与による PDT は安全に使用することができると考えられたことを説明した。

2) ベルテポルフィンを静脈内持続投与したときの安全性及び薬物動態の検討 (添付資料ト-4 プロトコル番号:BPD PK 001A)

健康成人男女 32 例 (男性 20 名、女性 12 名) を対象に、本剤の安全性・忍容性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、6 mg/m² を 10 分間かけて静脈内持続投与 (6-10 群: 12 例)、14 mg/m² を 10 分間かけて静脈内持続投与 (14-10 群: 12 例) あるいは 6 mg/m² を 1.5~2 分間かけて静脈内急速投与 (6-2 群: 8 例) と設定された。なお、本試験で光照射は実施されていない。(薬物動態はへ項参照)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 12.5 % (4/32 例) で認められたが、重篤な事象はなかった。因果関係が否定出来ない有害事象は 14-10 群で認められた霧視 (視覚異常) 1 例のみであった。

(2) 加齢黄斑変性症患者における第 1 相試験 (添付資料ト-5 プロトコル番号: BPD OCR 001)

中心窩下に CNV を有する AMD 患者 (目標症例数 140 例) を対象に、本剤投与による PDT の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。観察期間は 12 週間で、用法・用量は、本剤 6 又は 12 mg/m² を 10 分間 (Regimen 5 のみ 5 分間) かけて静脈内投与し、投与 10-30 分後にダイオードレーザー (600 mW/cm², 689 ± 3 nm, 12.5~150 J/cm²) を照射すると設定された。各群での条件は以下のとおりである。

REGIMEN	投与量	光照射エネルギー量	投与後光照射までの時間
1	6mg/m ²	50、75、100、150 J/cm ²	30分
2	6mg/m ²	50、75、100、150 J/cm ²	20分
3	12 mg/m ²	50、75、100、150 J/cm ²	30分
4	6 mg/m ²	50、75、100 J/cm ²	15分
5	6 mg/m ²	12.5、25、50 J/cm ²	10分

総症例数 142 例全例が安全性解析対象であり、非 AMD と判定された 14 例を除く 128 例が有効性解析対象であった (各群での症例数は以下のとおり)。

REGIMEN	総症例数	安全性解析対象例数	有効性解析対象例数
1	24	24	22
2	43	43	37
3	21	21	19
4	24	24	22
5	30	30	28

主要評価項目である CNV のフルオレセイン漏出の程度 (CNV 閉塞効果) は、完全閉塞 (100 % 閉塞)。

部分閉塞（50%以上100%未満の閉塞）、微小閉塞（50%未満の閉塞）、進展、分類不能の5段階で評価され、完全閉塞率及び進展率は以下のものであり、Classic CNV に対しては REGIMEN 4 で閉塞率が 高く、Occult CNV に対しては REGIMEN による違いは明確でなかったが 1 週あるいは 4 週後では REGIMEN 3 で高い閉塞率を示した。なお、光照射エネルギーと閉塞効果との相関性は認められなかった。

Classic CNV の閉塞

REGIMEN		1 週後	4 週後	12 週後
1	完全閉塞率	52.4(11/21)	9.5(2/21)	0.0(0/19)
	進展率	0.0(0/21)	19.0(4/21)	57.9(11/19)
2	完全閉塞率	81.8(27/33)	24.0(6/25)	6.7(1/15)
	進展率	0.0(0/33)	8.0(2/25)	33.3(5/15)
3	完全閉塞率	84.2(16/19)	11.1(2/18)	0.0(0/18)
	進展率	0.0(0/19)	22.2(4/18)	61.1(11/18)
4	完全閉塞率	100.0(21/21)	28.6(6/21)	30.0(3/10)
	進展率	0.0(0/21)	14.3(3/21)	20.0(2/10)
5	完全閉塞率	63.6(14/22)	0.0(0/22)	0.0(0/21)
	進展率	0.0(0/22)	22.7(5/22)	61.9(13/21)

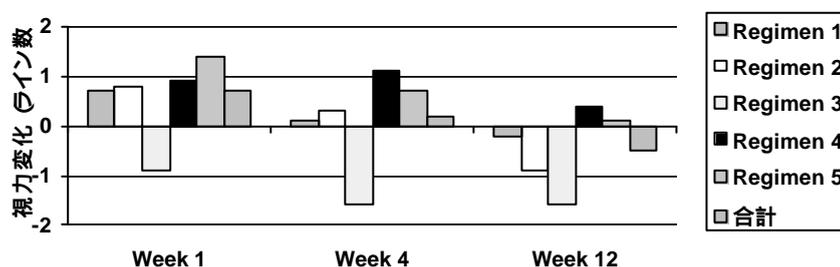
Classic CNV は有効性解析対象 128 例のうち投与前に Classic CNV を有していた患者は 118 例であり、データ欠測 2 例を除く 116 例について評価された。

Occult CNV の閉塞

REGIMEN		1 週後	4 週後	12 週後
1	完全閉塞率	50.0(9/18)	16.7(3/18)	6.3(1/16)
	進展率	0.0(0/18)	16.7(3/18)	43.8(7/16)
2	完全閉塞率	33.3(8/24)	17.4(4/23)	7.1(1/14)
	進展率	8.3(2/24)	13.0(3/23)	14.3(2/14)
3	完全閉塞率	53.8(7/13)	25.0(3/12)	8.3(1/12)
	進展率	7.7(1/13)	33.3(4/12)	58.3(7/12)
4	完全閉塞率	26.7(4/15)	0.0(0/15)	12.5(1/8)
	進展率	6.7(1/15)	13.3(2/15)	50.0(4/8)
5	完全閉塞率	13.3(2/15)	6.7(1/15)	7.1(1/14)
	進展率	13.3(2/15)	6.7(1/15)	21.4(3/14)

Occult CNV は有効性解析対象 128 例のうち投与前に Classic CNV のみを有していた患者 41 例及びデータ欠測 2 例を除く 85 例で評価された。

また、副次評価項目である最高矯正視力のベースラインからの変化（平均値）（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study<ETDRS>視力検査表による）は以下のものであり、REGIMEN 3 で 1 週目より悪化が認められ、12 週までの期間で視力の改善が維持したのは REGIMEN 4 であると考えられた（REGIMEN3 と 4 では有意差が認められた。P=0.0004, ANOVA）。



ベースラインでの患者背景因子と視力との関連をみると、視力が低い（20/200 以下）症例では比較的視力が良好な症例（20/80 以上）に比べ有意な視力の改善が認められ、病変サイズが小さい場合（Macular Photocoagulation Study Disc Area<MPS DA>で 4 以下）に有意差はないものの視力がより改善する傾向にあった。また、CNV 閉塞と視力改善とは相関することが示されており、classic CNV のみを有する症例でより顕著な視力の改善が認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 45.1 %（64/142 例）で認められ、このうち因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 29.6 %（42/142 例）で認められた。各 REGIMEN での発現率は以下のようであった。

	Regimen					合計 n=142
	1 n=24	2 n=43	3 N=21	4 n=24	5 n=30	
有害事象発現例数	10 (42)	16 (37)	11 (52)	16 (67)	11 (37)	64 (45)
副作用発現例数	6 (25)	12 (28)	10 (48)	9 (38)	5 (17)	42 (30)
死亡例数	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)	0 (0)	2 (1)
有害事象による中止例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (1)
その他の重篤な有害事象例*	1 (4)	5 (12)	3 (14)	1 (4)	0 (0)	10 (7)
その他の重篤な副作用例*	0 (0)	5 (12)	3 (14)	0 (0)	0 (0)	8 (6)

*：死亡例及び中止例以外の重篤例

死亡例は 2 例で認められ、1 例は REGIMEN 3 による初回治療後再登録し REGIMEN 2 による治療を受けその 4 ヶ月後に心筋梗塞による急性心不全で死亡した症例（症例 B）、もう 1 例は REGIMEN 4 による単回治療 3 ヶ月後に心筋梗塞で死亡した症例（症例 C）で、いずれの症例も因果関係は否定された。また、有害事象により中止した 1 例（症例 ）は、骨折により手術を受けた症例で因果関係は否定された。

死亡例以外の重篤な有害事象は 10 例で認められその内訳は下記のとおりであった。

症例番号	年齢/性別	Regimen/ 光照射(J/cm ²)	受けた治療の合計	症状名/診断名	治療との関連性
4	/男性	1/50	1	憩室炎突発のため入院(手術予定)	なし
6	/女性	2/150	1	毛細血管閉塞	おそらくあり
7	/男性	2/150	1	網膜虚血、視力低下、 網膜動/静脈分枝非灌流	おそらくあり
8	/女性	3/75	1	硝子体出血、視力低下	可能性あり
7	/男性	3/150	1	網膜毛細血管閉塞*	おそらくあり
6	/男性	2/100	4	3 回目治療 7 日後心筋梗塞	可能性あり
7	/女性	2/100	2	光線過剰照射 (初回治療に 374 J/cm ²)	おそらくあり
7	/男性	2/100	1	硝子体出血、視力低下	可能性あり
6	/女性	3/150	1	網膜動/静脈分枝閉塞、視力低下	おそらくあり
5	/女性	4/50	1	疼痛、発赤、注射側腕の膨張*	なし

*：当該事象は、担当医師により重篤として報告されたが、治験実施計画書上の重篤な有害事象の定義には該当しない。

因果関係が否定できなかった有害事象のうち主なものは以下のとおりであった。

	Regimen 症例数(%)					
	1 n=24	2 n=43	3 n=21	4 n=24	5 n=30	合計 n=142
副作用発現例数	6 (25)	12 (28)	10 (48)	9 (38)	5 (17)	42 (30)
網膜下出血増加 (悪化)	2 (8)	2 (5)	1 (5)	4 (17)	1 (3)	10 (7)
網膜下液増加	0 (0)	2 (5)	2 (10)	0 (0)	1 (3)	5 (4)
視力低下	0 (0)	3 (7)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	5 (4)
網膜下出血 (新生)	1 (4)	1 (2)	1 (5)	1 (4)	0 (0)	4 (3)
網膜虚血	0 (0)	2 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	4 (3)
網膜色素上皮萎縮増加 (悪化)	2 (8)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	4 (3)
頭痛	0 (0)	0 (0)	1 (5)	2 (8)	1 (3)	4 (3)
線維化増加 (悪化)	1 (4)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (3)	3 (2)
出血増加	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	3 (2)
網膜毛細血管非灌流	0 (0)	2 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
めまい	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (1)
無力症	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (1)
網膜静脈分枝閉塞	0 (0)	1 (2)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
眼痛	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	2 (1)
線維化 (新生)	0 (0)	1 (2)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
脈絡膜血管の着色	0 (0)	1 (2)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
硝子体出血	0 (0)	1 (2)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (1)

以上から申請者は、有効性及び安全性の面から、本剤による治療条件としては REGIMEN 4（本剤 6

mg/m² を 10 分間静脈内持続投与し、投与開始 15 分後に 50 J/cm² の光照射) が最も適切であると考えられたことを説明した。

(3) 加齢黄斑変性症患者における第 相試験(添付資料ト-6 プロトコル番号: BPD OCR 002: TAP)

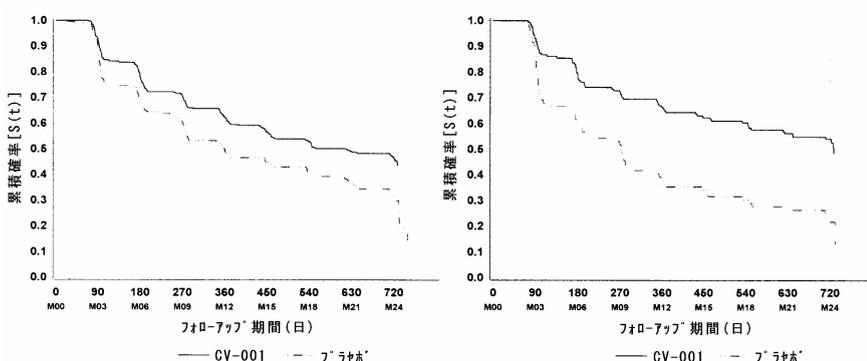
中心窩下 CNV を有する AMD 患者(目標症例数 540 例)を対象に、本剤投与による PDT の視力低下に及ぼす影響を検討するため、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。観察期間は 24 ヶ月間で、用法・用量は、本剤 6 mg/m² 又はプラセボを 10 分間かけて静脈内投与し、投与 15 分後にダイオードレーザー(600 mW/cm², 689 ± 3 nm, 50 J/cm²) を 83 秒間照射し、本剤を活性化すると設定された。また、3 ヶ月ごとの検査で CNV からの漏出が認められた場合には再治療が必要と設定された。なお、無作為化にあたって、施設及びベースラインの視力による層別割付が行われている。

総症例数 609 例(本剤群 402 例、プラセボ群 207 例)全例が有効性及び安全性解析対象であり、24 ヶ月間の観察を完了した症例は本剤群で 359 例、プラセボ群で 182 例であった。

主要評価項目である治療に対するレスポンス比率(最高矯正視力の低下がベースラインから 15 字(3 ライン)未満の患者の総症例数に占める割合)は、各観察時期で以下のとおりであり、本剤群ではいずれの時点でもプラセボ群よりも高いレスポンス比率を示し、12 ヶ月後あるいは 24 ヶ月後における群間差に有意差が認められた。

全症例	CV-001 n=402	プラセボ n=207	差(%) (CV-001 群 - プラセボ 群)	差の 95% 信頼区間	症例数(%) p 値 (Pearson ² 検定)
3 カ月	329 (81.8)	148 (71.5)	(10.3)	[3.1, 17.6]	
6 カ月	282 (70.1)	135 (65.2)	(4.9)	[-2.9, 12.8]	
9 カ月	263 (65.4)	109 (52.7)	(12.8)	[4.5, 21.0]	
12 カ月	246 (61.2)	96 (46.4)	(14.8)	[6.5, 23.1]	<0.001
15 カ月	226 (56.2)	89 (43.0)	(13.2)	[4.9, 21.5]	
18 カ月	218 (54.2)	98 (47.3)	(6.9)	[-1.5, 15.3]	
21 カ月	216 (53.7)	84 (40.6)	(13.2)	[4.9, 21.4]	
24 カ月	213 (53.0)	78 (37.7)	(15.3)	[7.1, 23.5]	<0.001

また、少なくとも中等度の視力低下(ベースラインから 15-29 文字の減少)をきたすまでの時間についての Kaplan-Meier 曲線は以下のようであり、本剤群での視力低下までの時間はプラセボ群に比して有意に長いと考えられた(下記左図: 中央値: 本剤群 620 日、プラセボ群 360 日、p<0.001 Log-rank 検定)。また、Predominantly classic CNV の症例のみで比較した場合には、本剤群とプラセボ群の差がより明確化された(下記右図: 中央値: 本剤群 728 日、プラセボ群 274 日、p<0.001 Log-rank 検定)。



さらに classic CNV の進展率は、12 ヶ月後において本剤群で 42.8 %、プラセボ群で 69.1 %、24 ヶ月後において本剤群で 23.1 %、プラセボ群で 53.6 %であり、いずれの時点でも群間に有意差が認められた(Fisher の正確検定)。

有害事象は、本剤群で 94.0 % (378/402 例)、プラセボ群で 92.8 % (192/207 例)に認められ、死亡例は本剤群で 13 例、プラセボ群で 9 例の計 22 例認められたが、内訳は心肺疾患、癌等であり、因果関係はいずれの症例も「なし」又は「ありそうもない」と判定された。

死亡例以外の重篤な事象で眼に関する事象は、本剤群で 10 例、プラセボ群で 3 例の計 13 例認められ、内訳は以下のようであり、硝子体出血を発現した 2 例（本剤群 D、プラセボ群 E）が治験を中止した。

症例番号	年齢/性別	% Classic (ベースライン時)	有害事象発現日	症状名/診断名	中止の有無	治療との関連性
本剤群						
	7 歳/男性	0%	初回治療 87 日後	硝子体出血	継続	おそらくなし
			初回治療 167 日後	網膜下出血(硝子体出血による)	継続	おそらくなし
D	8 歳/女性	50%	7 回目治療翌日	治験対象眼の高度視力低下	継続	可能性あり
	7 歳/男性	< 50%	初回治療 90 日後	網膜全剥離	中止	可能性あり
			初回治療 90 日後	脈絡膜上出血		可能性あり
初回治療 90 日後	硝子体出血	可能性あり				
F	7 歳/男性	< 50%	3 回目治療 93 日後	網膜下および硝子体に達する大きな網膜下色素上皮血管腫	継続	可能性あり
G	7 歳/男性	< 50%	初回治療翌日	視力低下	継続	おそらくなり
			初回治療 7 日後	漿液性網膜剥離の進行	継続	おそらくなり
	8 歳/男性	< 50%	4 回目治療 440 日後	治験対象眼の硝子体出血	継続	おそらくなし
			4 回目治療 84 日後	治験対象眼の硝子体出血	継続	なし
	9 歳/男性	50%	4 回目治療 84 日後	治験対象眼の硝子体出血	継続	なし
	7 歳/女性	< 50%	初回治療 11 日後	硝子体出血	継続	おそらくなし
H	7 歳/女性	< 50%	初回治療 4 日後	読字視力低下	継続	可能性あり
I	7 歳/女性	< 50%	5 回目治療 128 日後	硝子体出血	継続	可能性あり
プラセボ群						
	6 歳/男性	< 50%	初回目治療 11 日後	網膜下出血	継続	おそらくなし
			初回治療 18 日後	手術に伴い網膜下出血悪化	継続	なし
E	7 歳/男性	50%	初回治療 91 日後	硝子体出血	中止	おそらくなし
	8 歳/女性	50%	4 回目治療 201 日後	硝子体出血	継続	おそらくなし

また、眼以外の重篤な有害事象で本剤との因果関係が「おそらくなり」又は「可能性あり」と判定された事象は以下のようである。

症例番号	年齢/性	有害事象発現日	症状名/診断名	中止の有無	治療との関連性
	7 / 男	2 回目治療 19 日後	出血性胃潰瘍	中止	おそらくなり
	7 / 男	2 回目治療当日	右半身の痛み	中止	可能性あり
	7 / 女	2 回目治療当日	傍静脈注入	継続	明らかにあり
	7 / 女	初回治療 82 日後	貧血	継続	可能性あり
		初回治療 82 日後	上膊骨幹骨折		なし
	6 / 女	5 回目治療 153 日後	胃癌	継続	可能性あり
	7 / 女	4 回目治療当日	治験薬の漏出による上肢の灼熱痛	継続	明らかにあり
F	7 / 男	3 回目治療 93 日後	網膜下出血	継続	可能性あり
		3 回目治療 93 日後	血管造影上の事象: 硝子体出血		おそらくなし
		3 回目治療 169 日後	失神発作		おそらくなし
H	7 / 女	初回治療 4 日後	読字視力低下	継続	可能性あり
		2 回目治療 5 日後	読字視力低下		おそらくなり
I	7 / 女	5 回目治療 128 日後	血管造影上の事象: 硝子体出血	継続	可能性あり
G	7 / 男	初回目治療翌日	視力低下	継続	おそらくなり
		初回目治療 7 日後	漿液性網膜剥離の進行		おそらくなり
	7 / 男	初回目治療 5 日後	胸郭内痛	継続	可能性あり
		初回目治療 5 日後	悪心		可能性あり
		初回目治療 5 日後	嘔吐		可能性あり
		初回目治療 6 日後	十二指腸潰瘍		可能性あり
		初回目治療 26 日後	白内障手術後の非被験眼の炎症		なし

因果関係が否定できなかった有害事象は本剤群で 47.8% (192/402 例)、プラセボ群で 33.8% (70/207 例) に認められ、主なものは以下のとおりであった。

COSTART Preferred Term	CV-001 群		プラセボ群	
	n=402	%	n=207	%
副作用発現率	192	47.8	70	33.8
注射部位の副作用	58	14.4	10	4.8
注射部疼痛	41	10.2	1	0.5
注射部浮腫	25	6.2	1	0.5
注射部血管外漏出	21	5.2	6	2.9

注射部炎症	11	2.7	0	0.0
注射部出血	9	2.2	3	1.4
注射部過敏症	5	1.2	0	0.0
注射部変色	2	0.5	0	0.0
注射部線維化	1	0.2	0	0.0
頭痛	31	7.7	16	7.7
光線過敏性反応	12	3.0	0	0.0
悪心	11	2.7	6	2.9
注入に関連した背部痛	10	2.5	0	0.0
無力症	8	2.0	0	0.0
高ヒステロール血症	7	1.7	0	0.0
疼痛	5	1.2	0	0.0
めまい	5	1.2	2	1.0
高血圧	4	1.0	0	0.0
下痢	4	1.0	5	2.4
感覚鈍麻	4	1.0	0	0.0
そう痒(症)	4	1.0	1	0.5
発熱	3	0.7	0	0.0
便秘	3	0.7	0	0.0
嘔吐	3	0.7	3	1.4
糖尿	3	0.7	1	0.5
ケ-シ	3	0.7	2	1.0
眩暈	3	0.7	0	0.0
発疹	3	0.7	1	0.5
インフルエンザ 症候群	2	0.5	2	1.0
貧血	2	0.5	2	1.0
鼻炎	2	0.5	2	1.0
低血糖	2	0.5	1	0.5
咳嗽増加	2	0.5	1	0.5
ルテイン上昇	2	0.5	1	0.5
感覚器 (非照射眼での事象)	10	2.5	9	4.3
流涙障害	2	0.5	1	0.5
羞明	2	0.5	1	0.5
視力低下	2	0.5	1	0.5
治験対象眼における副作用	70	17.4	29	14.0
視覚異常 ^a	50	12.4	14	6.8
視覚異常	34	8.5	7	3.4
視力低下	22	5.5	7	3.4
視野欠損	17	4.2	3	1.4
眼痛	11	2.7	7	3.4
結膜炎	10	2.5	6	2.9
網膜下出血	5	1.2	0	0.0
羞明	4	1.0	2	1.0
流涙障害	4	1.0	1	0.5
AMD 進行	3	0.7	1	0.5
白内障	3	0.7	3	1.4
網膜剥離	3	0.7	0	0.0

以上から申請者は、本剤投与による PDT で、視力低下を抑制できることが明らかとなり、その効果は 24 ヶ月後においてもプラセボを上回っており、視覚異常や注射部位での副作用が多く認められたものの忍容性に問題はないと考えられた旨を説明した。

(4)より広範な加齢黄斑変性症患者における第 相試験(添付資料ト-8 プロトコル番号: BPD OCR 003 : VIP)

早期段階の CNV を有する AMD 患者 (新しい classic CNV 又は classic CNV のない occult CNV) で、比較的視力が低下していない患者 (classic CNV : 最高矯正視力 70 文字以上<ETDRS>、20/40 以上<snellen>、occult CNV : 最高矯正視力 50 文字以上<ETDRS>、20/100 以上<snellen>) (目標症例数 290 例) を対象として、本剤投与による PDT の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検

比較試験が実施された。観察期間は24ヶ月で、用法・用量は、本剤6 mg/m²又はプラセボを10分間かけて静脈内投与し、投与15分後にダイオードレーザー（600 mW/cm², 689 ± 3 nm, 50 J/cm²）を83秒間照射し、本剤を活性化すると設定された。また、3ヶ月ごとの検査でCNVからの漏出が認められた場合には再治療が必要と設定された。なお、無作為化にあたって、施設による層別割付が行われている。

総症例数339例（本剤群225例、プラセボ群114例）全例が有効性及び安全性の解析対象であり、24ヶ月まで試験を継続し完了した患者は298例（本剤群196例、プラセボ群102例）であった。

主要評価項目である治療に対するレスポンス比率（最高矯正視力の低下がベースラインから15字（3ライン）未満の患者の総症例数に占める割合）は、プラセボ群に比して本剤群で高く推移し、12ヶ月の時点では有意差は認められなかったが、24ヶ月の時点では群間に有意差が認められ（本剤群：46.2%（104/225例）、プラセボ群：33.3%（38/114例））、本剤の有効性はプラセボよりも優れていると考えられた。また本剤による視力低下の抑制効果についても認められた。

有害事象は本剤群で89.3%（201/225例）、プラセボ群で82.5%（94/114例）に認められ、死亡例は本剤群で4例、プラセボ群で3例の計7例認められたが、内訳は心肺疾患、肺炎等であり、因果関係はいずれの症例も「なし」又は「ありそうもない」と判定された。

死亡以外の重篤な有害事象は本剤群で61例、プラセボ群で29例の計90例認められ、このうち本剤群で因果関係が否定できない事象は以下のとおりであった。

症例番号	年齢/性	有害事象 発現日	発現事象	中止の 有無	治療との 関連性	
7	/男	初回治療2日後	重度の視力低下	中止	可能性あり	
7	/男	5回目治療99日後	自然気胸	中止	ありそうもない	
8	/女	3回目治療5日後	貧血	中止	可能性あり	
8	/女	初回治療3日後	視力低下	中止	ありそうもない	
8	/男	6回目治療8日後	網膜下および網膜下色素上皮の多量出血	中止	おそらくあり	
8	/女	初回治療1日後	視力低下	中止（患者の 希望による）	おそらくあり	
6	/女	初回治療1日後	読書視力低下	中止	おそらくあり	
7	/女	初回治療当日	重要な視力低下	中止	おそらくあり	
*	9	/男	初回治療当日	重要な視力低下	中止	おそらくあり
8	/女	初回治療2日後	視力低下	中止	ありそうもない	
		初回治療2日後	霧視		ありそうもない	
8	/男	初回治療2日後	視力低下（非照射眼）	中止	ありそうもない	
		初回治療4日後	黄斑出血（非照射眼）		可能性あり	
		初回治療4日後	視力低下（治験対象眼）		可能性あり	
		初回治療20日後	硝子体出血（非照射眼）		可能性あり	
7	/男	5回目治療8日後	一過性の視力喪失	継続	可能性あり	
6	/女	初回治療当日	治療直後の中心暗転（治験対象眼）	継続	おそらくあり	
8	/男	2回目治療75日後	中心視力の低下（治験対象眼）	継続	可能性あり	
7	/男	2回目治療5日後	視力低下（治験対象眼）	継続	ありそうもない	
		3回目治療87日後	左膝感染症		可能性あり	
7	/男	初回治療当日	視力低下（治験対象眼）	継続	おそらくあり	
		4回目治療165日後	狭心症		なし	
		4回目治療165日後	二枝冠動脈疾患		なし	
		4回目治療165日後	心筋梗塞		なし	
8	/男	2回目治療13日後	右頸動脈閉塞	継続	なし	
		7回目治療2日後	治療後の視力低下（治験対象眼）		おそらくあり	
8	/男	2回目治療6日後	硝子体出血（治験対象眼）	継続	おそらくあり	

*：初回治療当日に重度の視力低下が発現し治療を中止した症例で、初回治療636日後には肺炎で死亡しており、死亡症例一覧にも記載されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は本剤群で42.7%（96/225例）、プラセボ群で18.4%（21/114例）に認められ、主なものは以下のとおりであった。

COSTART Preferred Term	本剤群		プラセボ群	
	n=225	%	n=114	%
副作用発現症例	96	42.7	21	18.4
注射部位の副作用	15	6.7	4	3.5
注射部変色	2	0.9	0	0.0
注射部浮腫	6	2.7	0	0.0
注射部血管外漏出	9	4.0	3	2.6
注射部出血	1	0.4	0	0.0
注射部過敏症	2	0.9	0	0.0
注射部炎症	5	2.2	1	0.9
注射部疼痛	8	3.6	1	0.9
注射部反応	2	0.9	0	0.0
悪心	6	2.7	1	0.9
注入に関連した背(部)痛	5	2.2	0	0.0
頭痛	4	1.8	3	2.6
腹痛	4	1.8	0	0.0
無力症	3	1.3	0	0.0
悪寒	2	0.9	1	0.9
異常感覚	2	0.9	1	0.9
発疹	2	0.9	1	0.9
貧血	2	0.9	0	0.0
感覚器障害 (非照射眼)				
視覚障害	7	3.1	1	0.9
視覚異常	6	2.7	1	0.9
視覚欠損	1	0.4	0	0.0
治療部位 眼				
(治験対象眼の副作用)	72	32.0	14	12.3
視覚障害	67	29.8	9	7.9
視覚異常	32	14.2	5	4.4
視力低下	42	18.7	6	5.3
視野欠損	24	10.7	2	1.8
眼痛	4	1.8	1	0.9
網膜下出血	4	1.8	3	2.6
眼の乾燥	3	1.3	0	0.0
眼の障害	3	1.3	0	0.0
硝子体出血	3	1.3	2	1.8
AMD進行	2	0.9	0	0.0
結膜炎	2	0.9	4	3.5
羞明	2	0.9	0	0.0
網膜浮腫	2	0.9	0	0.0

以上から申請者は、早期段階の CNV を有する AMD 患者及び比較的視力が低下していない患者においても本剤の有効性が示され、安全性上も問題はないと考える旨を説明した。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、主に以下の点について検討した。

(1) 国内外の試験成績の比較及び海外臨床試験の外挿性

1) AMD の自然経過における日本人と外国人との差異について

審査センターは AMD について、国内外で自然経過が同じであると申請者が主張していることの根拠を提示するとともに、AMD における classicCNV と occult CNV の割合やその後の経過等における民族差の有無を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、

- ・日本人患者における AMD の自然経過を示すデータとしては、国内第 Ⅲ 相臨床試験(添付資料ト-2 及びト-7)に参加した患者の投与前のデータがあり、1年間で約 24 文字に相当する視力低下が認められていること

- ・ 国内で中心窩 CNV を有する患者を対象に検討された試験では、1 年間で約 7~24 文字の視力低下（平均値）が報告されていること（万代道子他，眼科，38: 1045-1052、松橋英昭他，日眼会誌，103: 456-463）（なお、視力から文字数への変換は申請者が実施）
- ・ 海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP）のプラセボ群では、1 年間で約 17 文字の視力低下が認められたこと

などから、本疾患は民族によらず無治療において視力が悪化すると考えられ、日本人に於ける視力の悪化の程度は、外国人での場合と同様であると考えを説明した。

審査センターは、国内第 相臨床試験(添付資料ト-2)では CNV が確認され、最高矯正視力が ETDRS で 34~73 文字である症状が悪化した症例を選択していたこと、申請者が提示した文献でも、無治療において CNV 漏出が改善し、視力が維持あるいは改善している症例が存在することなどから、日本人と外国人で本疾患の自然経過が同様であると考えられる明確な根拠は提示されていないと考える。また、試験期間を考慮せずに視力が維持された症例の割合を評価することも不適切であると考え。しかしながら、海外において本剤のプラセボに対する優越性が検証されていること、国内試験での症例における視力低下の推移（速度）は、治療前に比べて治療後に顕著に抑制されていると考えられること、国内の試験成績は海外での成績を上回っていることなどから、本治療の本邦における有効性は示唆されていると考えられ、本疾患が希少疾病であることを鑑みると、これらの成績により本剤の有効性を評価することは可能と判断した。なお、視力悪化率等についての国内外の差異についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

2) 国内外の主要評価項目の相違について（主要評価項目の妥当性について）

審査センターは国内の臨床試験では CNV 進展率を主要評価項目としているが、海外では視力の低下（治療に対するレスポンド比率）を主要評価項目としており、これらの評価項目設定までの経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本疾患で視力を評価することは重要であり、海外での大規模二重盲検比較試験（添付資料ト-6 TAP）では、視力低下率を主要評価項目とし、本剤投与による PDT はプラセボよりも有意に視力低下を抑制することが明らかになったことを説明した。一方で申請者は、国内での臨床試験（添付資料ト-2 JAT）を計画する際には、本邦で AMD は希少疾病であり集積できる症例数が限られていたことから、自覚的な視力よりも客観的な指標を採用して海外試験の結果と比較し有効性を確認しようと考えたこと、検討の結果、主要評価項目として classic CNV 進展率を採用し、classic CNV の評価は国内外とも同一の評価機関（PRC）で実施したことから、客観的で統一した結果を得ることが可能と考えたこと、なお視力については副次評価項目として採用し、これらの計画については医薬品機構との相談結果を踏まえており、予め中央薬事審議会医薬品第三調査会（平成 年 月及び 月に開催）で検討され合意されていることを説明した。

また、審査センターは、CNV の閉塞効果と視力との相関関係についてデータを示して説明するよう求めた。

申請者は、国内外の臨床試験（添付資料ト-2 及びト-7 JAT、添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）について、CNV 閉塞効果により層別した視力の結果を示して、12 ヶ月目の時点で、classic CNV が進展した患者では、classic CNV が進展しなかった患者（classic CNV の完全閉塞、微小閉塞、部分閉塞を含む）に比べて、視力がベースライン時と比較して大きく低下しており、国内臨床試験（JAT）では、classic CNV 閉塞のグレードとベースラインからの平均視力変化は、よく相関していたことを説明した

(以下表参照)

	試験	12 ヶ月目におけるベースラインからの平均視力の変化 (文字数)
12 ヶ月目における Classic CNV の進展	TAP	-15.7
	- ヴェルホーフト (n=172)	-19.9
	- プラセボ (n=143)	-27.8
	VIP	-25.0
12 ヶ月目における Classic CNV の微小閉塞(<50%)	JAT	-10.5
	- ヴェルホーフト (n=12)	-4.9
	TAP	-10.5
	- プラセボ (n=22)	-18.8
12 ヶ月目における Classic CNV の部分閉塞 (50-<100%)	VIP	-20.6
	- ヴェルホーフト (n=35)	-0.9
	- プラセボ (n=18)	-8.1
	JAT	-13.5
12 ヶ月目における Classic CNV の完全閉塞 (100%)	VIP	-21.0
	- ヴェルホーフト (n=2)	--
	- プラセボ (n=0)	+7.5
	JAT	-7.1
12 ヶ月目における Classic CNV の完全閉塞 (100%)	TAP	-11.7
	- ヴェルホーフト (n=93)	-10.4
	- プラセボ (n=26)	-16.0
	VIP	+7.8
12 ヶ月目における Classic CNV の完全閉塞 (100%)	JAT	
	- ヴェルホーフト (n=125)	
	- プラセボ (n=55)	
	VIP	
12 ヶ月目における Classic CNV の完全閉塞 (100%)	JAT	
	- ヴェルホーフト (n=32)	
	- プラセボ (n=32)	
	VIP	

また、申請者は海外の臨床試験成績について 24 ヶ月の時点における CNV 閉塞効果と視力変化の関連についても検討して結果を示し、12 ヶ月の時点の場合と同様に、classic CNV が進展した患者では、視力が大きく低下していたことを説明した (TAP における視力変化: classic CNV 進展患者 -22.4 文字、classic CNV 完全閉塞 -10.9 文字)。

さらに審査センターは、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) チャートにより視力を評価することのメリット及びデメリットについて、他の視力表との比較を含め説明するよう申請者に求めた。

申請者は ETDRS チャートの視力表は臨床試験における視力評価表の gold standard として欧米では広く認識されていること (International Council of Ophthalmology, 2002) 従来の視力表 (Snellen チャート, Decimal チャート) に比べると低視力に対しての感度が高く、低視力を正確に測定するために特に使用されること (Ferris FL III et al, *Am J Ophthalmol*, 94:91-96, 1982) などを説明し、ETDRS チャートを用いることで、低視力での変化を同等に評価でき、判読できた文字数をスコア化できるなどのメリットがあり、デメリットとしては視力測定に時間を要し、測定者へのトレーニングが必要なことなどがあげられると説明した。また申請者は、国内臨床試験 (添付資料ト-2 JAT) の結果を複数の視力表で換算した結果についても示し、他の視力表よりもより細かな変化を捉えることが出来た旨を説明した (下表参照)。

	ベースライン	1 週間後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後
ETDRS	50.8	53.8	53.5	52.6	53.1	53.8
Snellen	20/100+1	20/80-1	20/80-1	20/80-2	20/80-2	20/80-1
Desimal	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
LogMAR	0.68	0.62	0.62	0.64	0.64	0.62

審査センターは、本剤投与による PDT の有効性を評価する上で重要なことは視力低下を防止できるか否かであると考え。国内での臨床試験では、視力変化は主要評価項目として設定されていないものの、提出された資料から classic CNV の閉塞は視力低下の防止につながることが示唆されていると考えられ、海外では、本剤投与による PDT でプラセボを上回る視力低下の抑制効果が検証されているこ

とから、本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないものとする。

3) 国内臨床試験結果の解釈について

国内臨床試験(添付資料ト-2 JAT)の結果を海外臨床試験(添付資料ト-6 TAP)での結果と比較すると、数値上ではより良好な結果となっているが、国内臨床試験で組み入れられた患者の背景を比較すると、海外に比べて病変サイズが小さく、predominantly classic CNV を有する患者の割合も少ないなど、差が認められることから、これら患者背景が評価に及ぼす影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JAT 試験と TAP 試験で同じ選択基準・除外基準を用いていたが、TAP 試験と比較すると、JAT 試験では、男性の割合及び若年の割合が高く、病変サイズが小さく、predominantly classic CNV 患者の割合が低かったこと、そのため、TAP 試験の結果を JAT 試験の患者のサブセットと釣り合うよう調整して追加解析を実施した結果を示し(以下表参照)、TAP 試験の患者背景を JAT に合わせる事により、classic CNV 完全閉塞率は、TAP 全集団よりも良くなる傾向にあったが、調整した場合でも JAT 試験での結果(classic CNV の進展率及び完全閉塞率あるいは平均視力スコア等)は、いずれの観察時期でも TAP 試験での結果より優れていたことなどを述べ、TAP 試験の成績は JAT 試験のベースラインの特性を考慮しても、両試験結果間での差異を説明することは出来なかったことを説明した。

Classic CNV 閉塞グレード	試験	3 ヶ月目 (%)	6 ヶ月目 (%)	9 ヶ月目 (%)	12 ヶ月目 (%)
完全閉塞 (100%閉塞)	JAT	39.1	46.9	48.4	50.0
	TAP 調整集団	23.4	23.4	28.1	26.6
	TAP 全患者(ITT)	14.4	15.9	20.4	23.1
部分閉塞 (50% , < 100%)	JAT	21.9	18.8	17.2	15.6
	TAP 調整集団	6.3	7.8	14.1	9.4
	TAP 全患者(ITT)	10.7	12.2	12.7	11.7
微小閉塞 (< 50%)	JAT	23.4	10.9	14.1	14.1
	TAP 調整集団	25.0	21.9	10.9	20.3
	TAP 全患者(ITT)	29.4	25.9	20.1	17.4
進展	JAT	14.1	20.3	18.8	18.8
	TAP 調整集団	42.2	46.9	46.9	40.6
	TAP 全患者(ITT)	41.3	41.8	42.5	42.8
評価不能/ 写真なし	JAT	1.6	3.1	1.6	1.6
	TAP 調整集団	3.2	0.0	0.0	3.1
	TAP 全患者(ITT)	4.2	4.2	4.2	5.0

TAP 調整集団は、JAT 患者の背景と釣りあうように、症例数 1:1 (N=64)の割合で選択して算定

審査センターは、国内臨床試験ではプラセボ群が設定されておらず、海外臨床試験と成績が異なる原因についても不明であることから、これら国内試験成績を単純に海外の成績と比較して、国内の成績は良好であったと結論付けることは出来ないとする(なお、審査センターは申請者が提示した「調整集団との比較」に基づく考察の妥当性を評価することは困難であるとする)。しかしながら、国内においても classic CNV の閉塞効果は示されていると考えられ、海外試験成績も踏まえると本邦における本剤投与による PDT の有効性は示されていると判断して差し支えないとする。

4) 用法・用量について

国内では本剤の用法・用量の設定試験が実施されていないが、本邦での用法・用量を海外と同一とする事の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、最終的に設定された用法・用量は、海外第 / 相試験(添付資料ト-5 BPD OCR 001)の結果に基づき設定されており、本試験では、6 あるいは 12 mg/cm² の用量を用いて、光照射エネルギー量を変化させ、最適な条件が検討されたこと、その結果、光照射エネルギーについては 50 J/cm² より低いと効果は得られず、高く(100 あるいは 150 J/cm²)しても効果が増大することはなく、12 mg/cm²

に増量した場合（REGIMEN 3）には他よりも視力の悪化が顕著で、有効性及び安全性から考えると REGIMEN 4（本剤 6 mg/m²を 10 分間静脈内持続投与し、投与開始 15 分後に 50 J/cm²の光照射）が最適な条件であると考えられたことを説明した。

なお、REGIMEN 3 で重度の視力低下が認められているが、この理由として申請者は、高い光照射エネルギー（150 J/cm²）の影響により高い閉塞効果が得られた一方で、非選択的な網膜血管分枝の閉塞をももたらし、結果として視力の低下を引き起こしたこと、高用量（12 mg/m²）のベルテポルフィンを用いて光照射までの時間を遅く設定（投与開始後 30 分）したことで、ベルテポルフィンが血管外に分布した結果、より大きな非選択的な組織の損傷を引き起こし、CNV の再灌流あるいは CNV の増殖を促進する炎症反応とサイトカインの生成が生じたこと、が考えられると考察した。

その上で申請者は、本邦での用量設定について、6 mg/m² 投与時で日本人の薬物動態は外国人と同様であると考えられたこと（へ項参照、海外：添付資料ト-4 BPD PK 001A、国内：添付資料ト-1 BPD PK 001B）、本邦での臨床試験（添付資料ト-2 JAT）開始時には海外プラセボ対照試験の成績（添付資料ト-6 TAP）が既に明らかとなっており、海外で承認されていたことから、より低用量での検討を国内で実施することは本疾患の重篤性を考えると、適切ではないと考えたこと、海外と同一の用法・用量により実施された本邦での臨床試験（添付資料ト-2 JAT）で本剤投与による PDT の有効性及び安全性が確認されたことなどから、海外での用法・用量と同じ用法・用量を本邦で設定することは適切であるとする旨を説明した。

審査センターは、本剤投与による PDT の用法・用量については国内で詳細に検討することが望ましいと考えるが、本申請の対象となる AMD が希少疾病であることを考慮し、失明にいたる進行性の重篤な疾患であること、海外でプラセボ対照試験が実施され、当該用法・用量についての妥当性が確認されていること、国内での臨床試験成績についても評価可能と考えることなどから、現時点では、本邦における用法・用量は海外と同一に設定することでやむを得ないものとする。

5) 効能・効果について

審査センターは、欧米では本剤の効能・効果は、「classic CNV を主とする」というように限定されており、occult CNV を主とする患者は対象となっていないことから、効能・効果が限定されるに至った経緯を説明するとともに、本邦における効能・効果をより厳密にする必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、海外臨床試験成績（添付資料ト-6 TAP）を CNV 病変により層別して解析した結果、Predominantly Classic CNV を有する患者で最も有効であることが示唆されたため、海外においては限定した効能・効果とした上で申請し承認されたこと、この申請以降に得られた試験成績（添付資料ト-2 JAT 及び添付資料ト-8）では、classic CNV を有しない occult CNV 患者においても有効であることが明らかとなったことを説明し、これらの試験結果を踏まえて、欧米諸国で「occult CNV」も対象とする適応の拡大を申請しており、EU では 2002 年 8 月 22 日に「occult CNV」への適応が承認され、効能・効果は、「Classic CNV を主とする中心窩下脈絡膜新生血管、急性及び継続的な疾患の進展を伴う Occult CNV を有する中心窩下脈絡膜新生血管、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う病的近視」に変更されたことを説明した。その上で申請者は、本邦で実施した臨床試験結果からも本剤投与による PDT は classic CNV の割合に依存するものではないことが確認されており、本邦での効能・効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切であるとする旨を回答した。

審査センターは、classic CNV あるいは occult CNV の割合により、CNV の閉塞効果あるいは視力低

下の抑制効果に差が認められるか整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP）では、病変別のサブグループ間で差を検出できるような試験デザインではなかったことを説明した上で、ベースラインにおける病変の種類及びサイズにより層別した結果を示して次のように説明した。

まず CNV の閉塞効果については、ベースラインにおける病変に占める classic CNV の割合あるいは病変のサイズにより大きな差は認められないと考えることを述べた（下表参照）。

ベースライン時における病変に占める classic CNV の割合により層別した閉塞効果

ベースライン時		Classic CNV		Occult CNV	
		完全閉塞及び部分閉塞	進展	完全閉塞及び部分閉塞	進展
Predominantly Classic CNV (classic CNV 50%超)	12 ヶ月後	27.0 % (43/159)	57.2 % (91/159)	32.7 % (52/159)	58.5 % (93/159)
	24 ヶ月後	56.6 % (90/159)	28.9 % (46/159)	59.8 % (95/159)	30.2 % (48/159)
Minimally classic CNV (classic CNV 50%以下)	12 ヶ月後	36.1 % (73/202)	37.6 % (76/202)	21.2 % (43/202)	70.8 % (143/202)
	24 ヶ月後	62.9 % (127/202)	20.3 % (41/202)	49.1 % (99/202)	40.1 % (81/202)
Occult CNV (No Classic)	12 ヶ月後	58.5 % (24/41)	12.2 % (5/41)	9.8 % (4/41)	70.7 % (29/41)
	24 ヶ月後	63.4 % (26/41)	14.6 % (6/41)	41.5 % (17/41)	48.8 % (20/41)

ベースライン時における病変のサイズにより層別した閉塞効果

ベースライン時		Classic CNV		Occult CNV	
		完全閉塞及び部分閉塞	進展	完全閉塞及び部分閉塞	進展
4 Disk Area 以下	12 ヶ月後	30.5 % (60/197)	49.7 % (98/197)	31.5 % (62/197)	59.4 % (117/197)
	24 ヶ月後	59.9 % (118/197)	23.9 % (47/197)	59.4 % (117/197)	33.5 % (66/197)
4 Disk Area 超	12 ヶ月後	39.5 % (77/195)	35.9 % (70/195)	18.5 % (36/195)	75.4 % (147/195)
	24 ヶ月後	61.5 % (120/195)	21.5 % (42/195)	45.1 % (88/195)	42.6 % (83/195)

次に視力低下の抑制作用について、ETDRS による平均視力スコアの変化量(平均値)は、predominantly classic CNV の場合にプラセボよりも有意な改善(視力低下の抑制)が認められ、occult CNV(No classic) の場合にも 12 ヶ月時点で有意な結果が得られたが、minimally classic CNV の場合にはいずれの時点でもプラセボに対する有意差を示せなかったことを説明した（下表参照）。

TAP 試験でのベースラインからの平均視力スコアの変化

		本剤群	プラセボ群	差	P 値 (t 検定)
Predominantly classic CNV (classic CNV 50%超) 本剤 n=159, プラセボ n=83	12 ヶ月	-9.9	-20.8	10.9	<0.001
	24 ヶ月	-11.7	-22.6	10.9	<0.001
Minimally classic CNV (classic CNV 50%以下) 本剤 n=202, プラセボ n=104	12 ヶ月	-12.5	-14.4	1.9	0.330
	24 ヶ月	-14.9	-17.0	2.1	0.340
Occult CNV (no classic) 本剤 n=41, プラセボ n=20	12 ヶ月	-9.6	-19.0	9.4	0.054
	24 ヶ月	-12.9	-21.0	8.1	0.119

その上で申請者は、minimally classic CNV で有効性が認められなかった原因として、病変サイズの大小が考えられ、病変サイズが小さい場合（4 disk area 以下）には minimally classic CNV の場合にも視力に対する改善効果が認められたことを説明した（下表参照）。

		本剤群	プラセボ群	差	P 値 (t検定)
12 ヶ月後	4 DA 以下	-9.0 n=77	-17.0 n=40	8.0	0.017
	4 DA 超	-15.0 n=122	-12.6 n=61	-2.4	0.362
24 ヶ月後	4 DA 以下	-9.8 n=77	-17.8 n=40	8.0	0.026
	4 DA 超	-18.5 n=122	-16.4 n=61	-2.1	0.482

なお、病変サイズが判定不能とされた症例が本剤群で3例、プラセボ群で3例認められたため、症例数は視力スコアでの症例数と異なっている。

さらに申請者は、国内試験（添付資料ト-2 及びト-7JAT）の結果についても同様に検討し、CNV 閉塞効果については、海外と同様 classic CNV の占める割合や病変サイズにより大きな差は認められなかったこと、視力低下については classic CNV の占める割合によらず治療効果が得られていると考えること等を説明した。

以上から申請者は、本剤投与による PDT で病変の種類やサイズにかかわらず CNV 閉塞効果が認められ、視力に対する効果は海外では minimally classic CNV の場合に明らかではなかったが、本試験の ITT 解析対象における結果や occult CNV 患者を対象とした試験（添付資料ト-8 VIP）及び国内の試験結果を踏まえると、本剤は病変部における CNV の割合等で区別する必要はなく、いずれの患者にも有効であると考え旨を説明した。

審査センターは、海外で新たに実施された臨床試験成績（添付資料ト-8）や国内試験の結果から、Predominantly classic CNV だけでなく Occult CNV に対する有効性も示されていると考え、本疾患が希少疾病であることを踏まえると、本邦における効能・効果は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切と考えるが、詳細は専門協議を踏まえて判断することとしたい。

6) 写真判定の標準化について

審査センターは、国内外の臨床試験における眼底写真の評価は、同一の Photograph Reading Center (PRC) で実施しており、試験間で評価にばらつきは生じていないと申請者が説明していることについて、眼底写真の撮影技術も含めて、実際に臨床試験で実施された評価方法の標準化のための対策について詳細を説明するよう求めた。

申請者は、欧米諸国での臨床試験と同様に国内の臨床試験においても写真撮影の標準化に関する規定をプロトコル上で記載していたこと、実際には 治験で使用するカメラ及びフィルムの限定、治験開始前に写真撮影者が撮影した写真の質を PRC が評価（改善が必要と考えられた場合には問題点を確認し、再撮影を実施） 症例サンプルに対して病変サイズ、治験への組み入れの適切性等、判断の統一化を実施したと説明した。その上で申請者は、臨床試験における写真の質（フォーカス/鮮明度、立体性、領域確定）は国内外の臨床試験で同様であり、国内試験で問題があると考えられたケースはなく、最終的な評価は国内外とも同一の PRC においてブラインド下で複数の者により実施していることから、施設間及び試験間での評価におけるバラツキは最小限であると考え旨を説明した。

審査センターは、評価の標準化を行ったにもかかわらず、除外基準に定められている「中心窩下に CNV が存在しない患者」も組み入れられていることから、このような症例が組み入れられた経緯及び該当する症例の経過について説明するよう求めた。

申請者は、治験に組み入れる事の適切性については、治験担当医師によって判断することとされており、組み入れられたいずれの患者も中心窩下に CNV を有すると判断されていること、一方、治験組

み入れの適切性について PRC は判断していないが、総括報告書に記載されている病変の特性（中心窩下であるか否か）については PRC の判断に基づき記載していること、その結果、治験担当医師と PRC との間でわずかな解釈の違いが生じたと考えられるが、PRC は当該患者への治験参加を継続することについて同意したことを説明した。なお申請者は、CNV 進展率あるいは完全閉塞率を病変部位の差異により層別した結果についても示し、少数例での検討でありばらつきも認められるが、本質的に違いはないと考える旨を併せて回答した。

審査センターは、プロトコルで PRC の判断を最終的に優先する旨を規定するのであれば、治験組み入れに際しても PRC の判断を反映できるように予め計画しておくべきであったと考える（治験担当医師と PRC との判断の相違については、GCP 実地調査の時点でも明らかとなっており、改善するよう申請者に対して指導が行われた（「3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断」参照））。

（2）再治療について

本剤投与を用いた PDT により AMD の再治療を実施することについて、具体的な基準を示し、必要性の判断にばらつきが生じていなかったか及び再治療後も再発する患者が認められていることから、本治療を長期間、例えば生涯にわたり繰り返し実施する必要があるのかという点について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、再治療の要否に関する判断基準は国内外ともに同一であり、「CNV 漏出（CNV の再灌流）が存在すると医師が判断した場合」と定められていること、治験担当医師間でのばらつきをなくすため治験開始前に標準化のためのトレーニングを実施したこと（上記（1）「6）写真判定の標準化」参照）ほとんどの場合 CNV 漏出が存在すれば、かなりの量の蛍光色素漏出が認められるため判断は容易であるが、少量の蛍光色素漏出しかない場合には、「漏出」か「染色」か解釈が分かれる可能性があること、実際に国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）では 28 例で漏出の有無について PRC と治験担当医師との間で判断が異なったが、海外試験でも同様の差異が認められており、再治療については治験担当医師の判断で実施され、治療のメリットが得られたことを説明し、これらの差異は試験結果の評価に影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

また申請者は、本剤投与による PDT を生涯にわたり繰り返して実施する必要性について、本治療を何回実施する必要があるかを患者のベースライン背景から予測することは出来ないが、臨床試験の結果から、再治療の回数は時間の経過とともに減少することが確認されており（以下表参照）本剤投与による PDT を長期にわたって実施する必要はないと考える旨を説明した。

		3ヶ月目	6ヶ月目	9ヶ月目	12ヶ月目	15ヶ月目	18ヶ月目	21ヶ月目
	最大治療回数	2	3	4	5	6	7	8
海外臨床試験 （添付資料ト-6 TAP）	平均治療回数	1.9	2.7	3.4	4.0	4.6	5.1	5.6
	再治療を行った患者率	90.5% (364/402)	79.1% (318/402)	69.7% (280/402)	63.7% (256/402)	57.0% (229/402)	53.2% (214/402)	45.0% (181/402)
国内臨床試験 （添付資料ト-2 及びト-7 JAT）	平均治療回数	1.7	2.3	2.8	3.2*	3.5*	3.7*	3.8*
	再治療を行った患者率	70.3% (45/64)	62.5% (40/64)	51.6% (33/64)	37.0%* (17/46)	28.3%* (13/46)	17.4%* (8/46)	13.0%* (6/46)

*：国内 12 ヶ月目以降のデータは、継続投与試験での結果であり固定前のデータである。

また申請者は、長期に投与した場合あるいは治療回数が多い場合に有害事象が増加することもなく、長期投与時の安全性についても問題はないと考えることを併せて説明した。

審査センターは、本剤投与による PDT のリスクを低減するためにも、再治療については慎重に判断する必要があると考えており、臨床試験においても再治療の基準はより厳密に規定しておくべきであ

ったと考える。再発・再燃までの期間には個人差があるが、再治療を要する症例の多くは本剤投与による PDT 施行後 12 週程度までに再発・再燃している場合が多く、本剤投与による PDT 施行後の早期には、患者の病状の変化をより慎重に観察する必要があると考える。再治療をするにあたっては病状の変化を詳細に検討し、リスクとベネフィットを勘案した上で実施すべきであると考え。

また、市販後には再治療例も含めて、本剤投与による PDT を施行した患者の長期予後について調査する必要があると考える。

(3) 本剤投与時あるいは投与後の光線曝露への対策について

本剤が光感受性物質であることから、本剤投与後の血中濃度推移、照射条件による障害の程度等を踏まえ、光線曝露への対策が十分であるか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤投与後 2 日間は、太陽光などの強い光を曝露しないよう皮膚や眼を保護する必要があると考えているが、暗所ではなく、室内光程度の光に対する曝露は許容できると考えていることを説明した。その理由として申請者は、国内外で実施した第 Ⅲ 相試験(国内:添付資料ト-1 BPD PK 001B、海外:添付資料ト-4 BPD PK 001A)で、本剤 6 mg/m^2 を 10 分間かけて静脈内投与した場合に、血漿中未変化体濃度の消失半減期は 5~6 時間であり、投与 48 時間後には定量限界 ($\mu\text{g/mL}$) 以下であったこと、マウスに臨床用量 (6 mg/m^2 0.15 mg/kg) よりも高用量である 4 mg/kg を投与した場合にも本薬が皮膚や眼に残存することは認められず、 20 mg/kg 投与後 24 時間後に光照射した場合にも毒性は認められなかったこと(二項参照) 海外(白人)で 患者を対象に実施した臨床試験では紅斑を出現させるのに必要な光照射エネルギーは、本剤投与直後には投与前よりも減少し光感受性が亢進していたが、本剤 6 mg/m^2 投与 48 時間後までには光感受性は投与前のレベルまで回復したことが確認されていること(Houle JMH et al, *Retina*, 22: 691-697, 2002) 光に対する保護は皮膚タイプから考えて白人よりも日本人で高いと考えられ、白人で得られた結果から日本人での安全性を担保できると考えることを説明した。また、申請者は、通常の室内光は 200~500 ルクス、眼科手術における照度も 1000~2000 ルクス程度であり、2000 ルクス(太陽と同様のスペクトルをもつとして換算すると 2.1 mW/cm^2 に相当)の光でレーザー照射時と同様のエネルギー (50 J/cm^2) に到達するためには 6.5 時間要することとなり、本薬の半減期(5~6 時間)を考慮すると、通常の光で本薬が活性化されるレベルに到達する可能性は低いと考えられること、国内第 Ⅲ 相臨床試験では光保護期間を 1 日と定めていたが、光過敏症反応は 1 例も認められなかったこと等を説明した。

なお申請者は、光保護期間が米国では 5 日間、日本をはじめそれ以外の国では 2 日間と設定していることについて、米国では光保護期間をより延長することで、少なくとも 2 日間は患者が光保護を遵守してくれるだろうという FDA の考えから、5 日間の光保護期間が設定されたが、保護期間を長くすることで患者の遵守が改善するとの根拠はなく、必要最小限の期間を設定した方が遵守されやすいと考える旨を説明し、2 日間と設定していることは適切であると回答した(審査センター注: FDA の見解に対する裏づけとなる資料は提示されていない)。

審査センターは、本剤の薬物動態特性、国内での臨床試験成績等を踏まえると、2 日間という光保護期間は妥当と思われるが、海外臨床試験(添付資料ト-6 TAP)で 3 日目に光過敏症を発現している症例が 2 例あることなども踏まえて、更なる注意喚起の必要性等について専門協議で検討することとしたい。

(4) 安全性について

1) 視覚障害について

有害事象として多く認められている視覚障害（視力低下、視野欠損等の重篤例を含む）について説明し、本剤の安全性を評価する上で問題となることのないか、リスク・ベネフィットの観点も踏まえて、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外臨床試験（添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）で有害事象として報告された視覚障害（視力低下、視野欠損及び視覚異常）は主に患者の訴えによる自覚的な症状であり、当該試験の本剤群で治療眼に視覚障害を発現した患者におけるベースラインからの視力スコアの低下（平均値）は、プラセボ群よりも小さく本剤投与による PDT の有効性は認められ、ベネフィットはリスクを上回ると考える旨を説明した（TAP 試験での 24 ヶ月後におけるベースラインからの平均視力スコアの変化：視覚障害発現患者 -13.6、プラセボ群-19.6 $p=0.011$, t 検定）。

審査センターは、国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）において、視覚障害を発現した症例の詳細を提示し、視力への影響等を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では 12 ヶ月目までのデータで視覚障害を発現した症例は 14 例であり、視力低下（ベースラインから 15 文字以上低下）9 例〈因果関係：疑われる 4 例、なし 5 例〉、変視症悪化〈疑われる〉及び視力低下〈疑われる〉1 例、網膜下出血による視力低下〈疑われる〉及び光視症〈なし〉1 例、変視〈なし〉1 例、霧視 1 例〈疑われる〉、右上部が見えにくい 1 例〈疑われる〉であったことを説明した上で、これら視覚障害が発現した症例で本剤投与による PDT 施行後 12 ヶ月目における CNV 閉塞及び視力への効果は、他の視覚障害が発現していない患者に比して低く（以下表参照）本剤投与による PDT に反応しない症例である可能性が示唆されるが、ベースラインからの平均視力変化は、海外 TAP 試験（添付資料ト-6）におけるプラセボ群での値（-17.4 文字）と同様であり、自然経過より悪化しているわけではなく安全性上問題はないと考えることを説明した。

	視覚障害あり (N=14)	視覚障害なし (N=50)
Classic CNV 進展率	6 (42.9%)	6 (12.0%)
ベースラインからの平均視力変化(文字数)	16.0	+8.4

審査センターは、本剤投与による PDT 施行後に認められる視力低下をはじめとする視覚障害に対しては十分な注意が必要であると考えます。また、各患者の症状等を考慮しリスク・ベネフィットの観点から慎重に検討した上で、本治療法を施行すべきであり、これら視覚障害が発現する可能性についても患者に対して十分なインフォームドコンセントがなされるべきであると考えます。なお、因果関係が「なし」と判定された視力低下の 5 症例（J , K , L , M , N）について、審査センターは、因果関係判定の根拠が「原疾患によるもの（自然経過）」と説明されているが、因果関係が否定できなかった症例との差異が明確でなく、因果関係を否定することは困難であると考えており、さらに専門協議で検討することとしたい。

2) 心循環器系（脳を含む）の有害事象について

審査センターは、心循環器系（脳を含む）の有害事象について、本剤の安全性を評価する上で問題がないか申請者の見解を求めた。

申請者は、まず海外第 / 相試験（添付資料ト-5 プロトコル番号：BPD OCR 001）で認められた 2 例の死亡例について以下のように説明した。

これらの 2 例（症例 B 及び C）は、いずれも PDT 施行後 3 又は 4 ヶ月後に心筋梗塞を原因とし

て死亡した症例で高齢（いずれも 7 歳）であり、時間的な関連がないことから因果関係は否定されていること、プラセボ対照試験（添付資料ト-6 TAP 及び添付資料ト-8 VIP の結果を併合）における心筋梗塞の発現率は本剤群で 2.1 %（13/627 例）、プラセボ群で 2.8 %（9/321 例）と差はなかったことなどから本剤と心筋梗塞との関連性はないと判断していることを説明した。

次に申請者は、国内臨床試験（添付資料ト-2 JAT）で脳梗塞を発症した症例（症例 A）について、本症例は高齢（7 歳）であり、脳梗塞は治療開始後 1 ヶ月以上経過した後に発生しており、時間的な関連がないと考えられ、本事象は薬剤治療により回復し、再治療を実施した場合にも脳梗塞の悪化は認められていないことなどから申請者としては本剤との関連性は低いと考えていること（なお、医師により因果関係は否定されていない）、プラセボを対照とした試験（添付資料ト-6 TAP 及び添付資料ト-8 VIP）の結果を統合して集計した場合に、脳梗塞は本剤群で 0.3 %（2/627 例）、プラセボ群で 0 %（0/321 例）、脳虚血は本剤群で 1.1 %（7/627 例）、プラセボ群で 1.2 %（4/321 例）、脳血管障害は本剤群で 1.3 %（8/627 例）、プラセボ群で 1.2 %（4/321 例）であり、本剤群とプラセボ群で差はないと考えられたことなどから本剤と脳梗塞との関連性はないと判断していることを説明した。

なお申請者は、毒性試験においても光照射はしていないものの、心筋梗塞や脳梗塞を示唆する結果は得られていないことを併せて説明した。

審査センターは、AMD 患者は高齢であることから、循環器系の基礎疾患（高血圧や心疾患）を有することは理解するものの、脳梗塞は本剤群でのみ認められていることなどを考えると、本治療が基礎疾患やその合併症を増悪させる可能性を完全に否定することは困難であり、市販後にこれら心循環系の有害事象について調査する必要があると考える。

3) 白内障患者および糖尿病性網膜症等網膜疾患を合併する患者における使用について

白内障患者及び糖尿病性網膜症等網膜疾患を合併する患者に対して、本剤投与による PDT を施行することについて、安全性及び有効性上問題がないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、白内障患者では、レーザー光が減少あるいは散乱する可能性があるがその程度は不明であり、国内外の臨床試験（添付資料ト-2 JAT、添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP）の結果について、白内障を合併していたか否かで層別したところ、CNV 閉塞効果に違いは認められず、有効性上問題はないと考えられることを説明した。一方安全性の観点では、VIP 試験では違いが認められなかったものの、TAP 試験及び JAT 試験では、白内障を合併している患者で視覚障害発現率が高いという結果になっていたことを説明した。なお申請者は、混濁の程度が強い白内障患者では、眼底観察、治療範囲の特定等ができないため、PDT を施行することは不可能であることを併せて説明した。

また、重度の糖尿病性網膜症等を有する症例について申請者は、臨床試験では除外されていたものの、海外市販後では糖尿病性網膜症あるいは糖尿病性黄斑浮腫を有する AMD 患者に対して、本剤投与による PDT が施行された症例が現時点で 20 例確認されていること、そのうち 3 例 4 眼については報告されており、4 眼中 3 眼において視力の維持又は改善が認められ、安全性上の問題もないと考えられること（Ladd BS et al, *Am J Ophthalmol*, 132: 659-667, 2002）、残り 17 例については網膜専門医からスポンサー宛てに、安全性上問題なさそうである旨が報告されているが詳細は不明であること（未発表）また、糖尿病性黄斑浮腫併発 AMD 患者を対象とした臨床第 / 相試験（ ）が現在実施中であり、現時点では本剤群 25 例のうち 2 例において有害事象（網膜中心動脈閉塞症、硝子体出血が各 1 例）が認められているが因果関係は否定されていることを説明した。その上で申請者は、当該患者に本剤投与による PDT を施行する際には、リスク・ベネフィットを考慮して判断する必要がある

ると考える旨を説明した。

審査センターは、他の眼疾患特に網膜疾患を合併する患者に対して、本剤投与による PDT を施行する場合には、リスク・ベネフィットを十分考慮する必要があると考え、添付文書、慎重投与の項に、「糖尿病性網膜症等、他の眼疾患を合併する患者」と記載することが適切と考えるが詳細については専門協議で検討することとしたい。

3．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（添付資料ト-1 及びト-2）に対して GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。なお、蛍光眼底造影所見に対する判定が、治験責任医師と Photograph Reading center の間で不一致であったことについて、Photograph Reading Center の判定を優先するのであれば、Photograph Reading Center の判定を待ってから被験者のエントリーを開始すべきである旨が指導された。

4．審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤投与による PDT の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、詳細はさらに専門協議で検討する必要がある。

審査センターは、本治療施行後の光線曝露について十分な対策及び注意喚起が実施されるべきであると考えており、本剤投与後の視覚障害、光毒性発現等のリスクについては、患者に対して十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであると考え。また、本治療施行後の長期予後、視覚障害及び心循環器系障害の発現等について市販後調査が必要であり、白内障、網膜症等を合併する患者に対しては慎重に投与すべきであると考え。したがって本治療の施行は、患者の経過を観察しながら十分に注意し、リスク・ベネフィットも考慮した上で判断すべきであると考え。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 15 年 7 月 22 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ホ．薬理作用に関する資料

サル新生血管モデルでの検討（添付資料ホ-2）から、脈絡膜新生血管の閉塞は持続的で正常組織の閉塞は可逆的であると申請者は説明しているが、審査センターは新生血管での 7 週目の時点の閉塞状況は観察されておらず、正常血管で認められている回復が新生血管でも同様に起こっていた可能性があり、本試験結果から持続性の差異について結論付けることはできないと考え、概要等の記載を適切に修正するよう申請者に対応を求め、持続性に関する考察が削除された。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

（１）日本人における薬物動態

本薬の薬物動態は加齢による影響を受けると考えられ、さらに静脈内投与時の血中濃度にばらつきが認められていることから、本薬の日本人患者での薬物動態及び有害事象等との関連について、確認しておく必要があると考え、当該事項について検討するための市販後臨床試験を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人の加齢黄斑変性症患者を対象に、本剤投与後の薬物動態及び有害事象発現状況を検討するための市販後臨床試験を実施すると回答した。

審査センターは了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）本 PDT による再治療について

現在の用法・用量では、3 ヶ月ごとの検査で、CNV からのフルオレセイン漏出が認められた場合に再治療を実施すると設定されているが、CNV が完全に閉塞した患者においても、その後再治療が必要となるのかといった点も含め、CNV 閉塞効果と再治療との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、治験においては治験担当医が CNV からの漏出の有無を判定し、再治療を実施するか否かを判断していたこと、その後、眼底造影写真が PRC（Photograph Reading Center）に送付され、CNV の閉塞効果が判定されたこと、これらの関係を、国内外の臨床試験について 6 及び 12 ヶ月後の時点でレトロスペクティブに評価すると以下のものであり、漏出の程度が高い場合に再治療が増加する傾向が認められたことを説明した。

その後の来院での本剤群における再治療の割合(%) (症例数)

		TAP A+B (添付資料ト-6)		VIP (添付資料ト-8)		JAT (添付資料ト-2、7)	
		(N=402)		(N=225)		(N=64)	
CNVの閉塞グレード\CNVの種類		Classic	Occult	Classic	Occult	Classic	Occult
6 カ 月 後	完全閉塞 (漏出なし)	71.4 (45/63)	80.0 (72/90)	--	--	23.3 (7/30)	37.8 (14/37)
	部分閉塞 [50%以上100%未満閉塞] (軽度漏出)	87.2 (41/47)	92.9 (13/14)	--	--	58.3 (7/12)	50.0 (1/2)
	微小閉塞 [50%未満閉塞] (中等度漏出)	90.3 (93/103)	88.2 (30/34)	--	--	100.0 (6/6)	50.0 (1/2)
	再発 (進展、新規 CNV)	90.9 (149/164)	88.9 (209/235)	--	--	92.3 (12/13)	80.0 (16/20)
1 2 カ 月 後	完全閉塞 (漏出なし)	61.1 (55/90)	67.5 (52/77)	65.3 (77/118)	48.8 (21/43)	--	--
	部分閉塞 [50%以上100%未満閉塞] (軽度漏出)	68.2 (30/44)	50.0 (7/14)	100.0 (2/2)	44.4 (4/9)	--	--
	微小閉塞 [50%未満閉塞] (中等度漏出)	77.9 (53/68)	100.0 (12/12)	76.5 (26/34)	70.8 (17/24)	--	--
	再発 (進展、新規 CNV)	85.6 (137/160)	79.1 (200/253)	57.4 (27/47)	72.7 (88/121)	--	--

なお、上記には、“評価不能”及び“欠測”は分類に含まれていない。

審査センターは、再治療を3ヶ月ごとに実施すると設定している根拠を整理して説明するとともに、3ヶ月以内の間隔で再治療を実施することについて、有効性及び安全性の面で問題がないか申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外第 / 相臨床試験(添付資料ト-5)でのREGIMEN4(申請用法・用量)において、単回治療の4~12週間後にCNVの再漏出が認められ、視力は1~4週目まで改善し、12週目までに低下する傾向が認められたこと、この試験では、4週間の間隔で2~3回の再治療を受けた患者が存在したが、12週間における視力は、単回治療の場合と同様であったこと、海外では2ヶ月間隔で治療した場合の効果を検討中で、6ヶ月目での中間解析の結果では、3ヶ月間隔で実施した場合と差は認められていないと報告されていること(Schmidt-Erfurth UM et al, *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, 1102(abstract), 2003)等を説明し、3ヶ月以内の間隔で再治療を実施しても視力についてより大きなメリットは認められず、3ヶ月間隔で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験(添付資料ト-6)等の結果も踏まえると、3ヶ月ごとに検査を実施し、再治療の必要性を判断することが適切であると考える旨を回答した。

審査センターは、以上を踏まえて、再治療について添付文書で注意喚起すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下を追記すると回答した。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

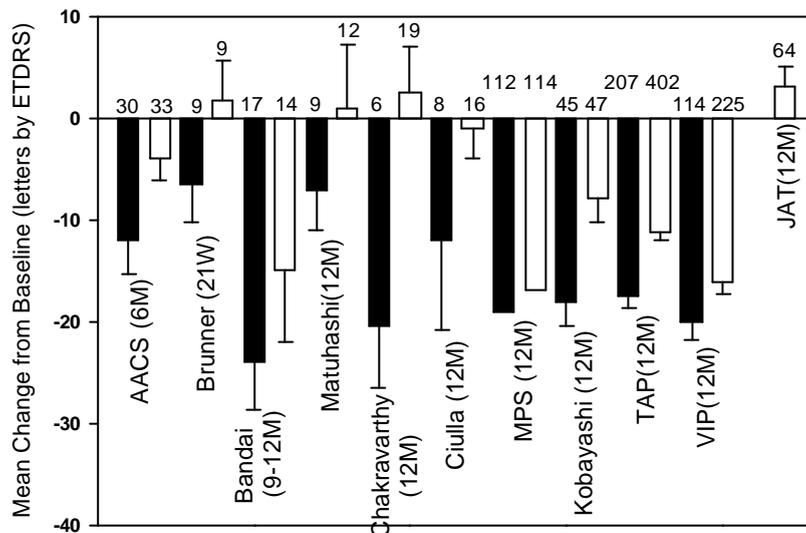
3ヶ月以内の間隔で再治療を実施しても、視力低下の維持においてさらなる有効性は認められなかったとの成績があるので、再治療の実施時期については、各患者の症状や検査成績の推移等について慎重に検討した上で判断すること([臨床成績]の項参照)

審査センターは、以上について了承するが、本PDTによる再治療の実施にあたっては、視力の推移、眼底病変の変化等について詳細に検討し、慎重に判断すべきであるとする。また、本PDTは、あくまでも対症療法であり、AMDを完治させるものではないこと、治療に起因する視力低下を含む視覚障害等のリスクを伴うことなどについて、治療開始前に十分に患者に説明されるべきであるとする。

(2) AMD の自然経過と本 PDT の有効性について

AMD について、国内外における知見を収集し、視力低下速度等を整理した上で、国内外での差異を考察し、治験の結果と比較しながら本 PDT の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ群又は無治療群を設定して実施された中心窩下 CNV を対象にした無作為化比較試験(以下の文献)の結果を ETDRS チャートにより再集計した結果を示し、日本人の場合にはプラセボ(あるいは無治療)により、12 ヶ月後で 7~24 文字、24 ヶ月後で 28 文字程度視力が悪化しており、この程度は海外での場合と同様で国内外で差異はないと考えること、また、本邦で実施した本 PDT の臨床試験(添付資料ト-2 及びト-7 JAT)での結果は、これら自然経過と比較しても有効性が示されていると考えられることなどを説明した。



□ : プラセボ又は無治療群、■ : 治療群 平均値±SE : 12 ヶ月後での結果を主に比較
 図中の数は、症例数を表す。また、「12M」は 12 ヶ月後、「21W」は 21 週後で視力を評価したことを意味する

- 上記は、本剤の臨床試験 (JAT、TAP、VIP) の他、以下の文献の結果を ETDRS チャートにより申請者が再集計した結果を基に審査センターで図を作成 -

- AACS: The Anecortave Acetate Clinical Study (AACS) Group, *Retina*, 23: 14-23, 2003
- Brunner: Brunner R et al, *Retina*, 20: 483-491, 2000
- Chakravarthy: Chakravarthy U et al, *Br J Ophthalmol*, 77: 265-273, 1993
- Ciulla: Ciulla TA et al, *Am J Ophthalmol*, 134: 905-906, 2002
- MPS: Macular Photocoagulation Study (MPS) Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1230, 1991
- Kobayashi: Kobayashi H & Kobayashi, *Am J Ophthalmol*, 130: 617-635, 2000
- Bandai: 万代道子他, *眼科*, 38: 1045-1052, 1996
- Matsuhashi: 松橋英昭他, *日眼会誌*, 103: 456-463, 1999

審査センターは、更に、JAT 試験 (添付資料ト-2 及びト-7) では、TAP 試験 (添付資料ト-6) と比較して被験者が良好な転帰を辿った理由について検討した。申請者から提出された視力変化量に与える背景要因を探索した重回帰分析より、ベースライン視力の転帰に与える影響 (視力が高い症例ほど視力低下が大きいとの傾向) が国内外を問わず共通してみられており、JAT 試験においては TAP 試験と比べてベースライン視力の低い症例が多く登録されていたことから、これが原因で JAT 試験における視力低下量が小さくなる可能性が考えられた。しかしながら、国内外の試験 (JAT、TAP、VIP) をベースライン視力の値で層別し同様の層毎に比較した場合、あるいは、視力以外に転帰に影響を与える

要因である病変サイズを重回帰分析で調整した上で同様のベースライン視力を持つ層毎に比較した場合においても、JAT 試験での経過が海外試験に比して良好であった。ただし、予後因子の層毎にみた視力変化量の大きさは国内外で異なるものの、層間の視力変化量の違いのプロファイルは国内外でほぼ同様である。結果として国内試験における被験者が海外試験よりも良好な転帰を辿った理由については、現時点では明確となっていない。一方で、治験での結果を外部対照と比較することには限界があるものの、現在得られている知見では、本 PDT の本邦での有効性を否定する要因はなく、有効性は示されていると判断して差し支えないと考え、本 PDT の有効性に関する申請者の結論について了承した。(「(4) 本 PDT に伴う視力変化量の臨床的意義について」参照)。

(3) プラセボ効果について

海外で実施されたプラセボ対照試験(添付資料ト-6 TAP、添付資料ト-8 VIP)で、プラセボ群には、5%ブドウ糖液が投与されていたが、光感受性物質非存在下で光照射することで、病態を悪化させるおそれはないか、Transpupillary thermo therapy<TTT>様の作用が加味されていたおそれはないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本 PDT で用いるレーザーの光照射量は、標準的な熱性光凝固レーザーの場合の 1/1000 倍程度であり非常に弱いこと、本邦で別途申請されているレーザーの非臨床試験として、正常なサル目の眼に臨床用量の 2 倍にあたる光を照射(100 J/cm²)し、安全性が検討されているが、正常な網膜あるいは脈絡膜に影響は認められなかったこと(, 1997)、海外の無治療群における視力低下の割合(Macular Photocoagulation Study Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1230, 1991)は、TAP 及び VIP 試験でのプラセボ群とほぼ同様であったことなどから、本 PDT で用いるレーザーにより病態が悪化することはないと考える旨を回答した。また、TTT 様の効果については明らかではないが、TTT では本 PDT におけるレーザーよりも約 100 倍の光を照射し熱的効果を期待しているが、本 PDT では、そのような効果はないと考える旨を併せて回答した。

審査センターは、評価に及ぼす影響は問題となるものではないと考え回答を了承した。

(4) 本 PDT に伴う視力変化量の臨床的意義について

審査センターでは、海外で実施された比較試験において ETDRS スコア変化量でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が見られており、これは本 PDT の有効性を示すものであると考える。しかしながら、一方で海外試験においては本 PDT 群においても相当程度の視力低下が進んでいること、また、本邦では対照群のない試験であることから、海外試験で見られた群間差や視力スコアの経時的な推移が自然経過では見られないものであるか否か、確認するよう求めた。

申請者は、試験に参加した患者のうち、視力低下の原因となる眼疾患を併発していない非治療眼を抽出し、繰り返し測定に伴う個人毎の標準偏差を評価したところ、TAP 試験(22 例、測定回数 2~6 回)では平均 2.03 文字(範囲 0.0~5.98 文字)、JAT 試験(15 例、測定回数は 3 回~6 回)では平均 2.32 文字(範囲 0.41~5.60)であること、TAP 試験において見られた 12 ヶ月目の視力低下は PDT 治療群では平均 11.2 文字、プラセボ群で 17.4 文字であったこと、また、国内外の臨床試験データから、新生血管型 AMD を発症した患者は無治療で 12 ヶ月以内に 15 文字に相当する視力低下をおこし得るとの考察(「(2) AMD の自然経過と本 PDT の有効性について」項のグラフ参照)を提示し、最終的に、海外試験で見られた群間差の大きさ並びに JAT 試験の経時的推移については臨床的に意味のあるものと考えられることを説明した。

審査センターは、申請者から提示された、新生血管型 AMD を発症した患者は無治療で 12 ヶ月以内に 15 文字に相当する視力低下をおこし得る旨の主張については、試験毎に患者背景の差があり、プラセボ群・無治療群の推移に試験間で大きな変動していることから、このような試験結果を単純に平均して評価することは適切ではなく、その科学的妥当性には問題があると考えます。

しかしながら、少数例であることに留意は必要であるものの、12 ヶ月間以上の追跡が行われている試験におけるプラセボ群・無治療群の平均視力はいずれも低下していたこと、また、申請者の提出したデータを精査し JAT 試験に登録された被験者の治験開始以前の経過を可能な限り遡って確認したところ、下表の通りであり、本邦で実施された JAT 試験において、本 PDT 後 12 ヶ月間の視力の推移は、無治療のまま推移した場合と比して良好なものであると判断して差し支えないと判断した。

治験開始前の視力スコアのベースライン時点までの変化量(ETDRS文字数)

遡及時点	症例数	平均値	標準誤差	範囲	1年あたりに換算した視力変化量
9~15ヶ月前	9	-22.3	5.1	-42.0~-1.0	-17.9
6~9ヶ月	5	-25.0	5.3	-35.0~-6.0	-33.3
3~6ヶ月	4	-22.0	4.2	-34.0~-14.0	-44.0
3ヶ月前	22	-6.1	3.8	-51.0~26.0	-24.4

(5) CNV 病変の種類・大きさと本 PDT の有効性について

Minimally classic CNV では、病変が 4 MPS DA を超えた場合に、視力低下抑制作用でプラセボとの差異が認められなかったとの結果が得られていることから、Classic CNV あるいは Occult CNV についても同様に病変サイズにより層別した結果を示して説明するとともに、添付文書において情報提供するように申請者に対応を求めた。

申請者は、TAP試験（添付資料ト-6）及びVIP試験（添付資料ト-8）について、本PDT施行後24ヶ月後のベースラインからの視力変化を、病変サイズにより層別した結果を以下のように示して説明した（以下の表参照）。また、探索的に重回帰分析を行ったところ、Predominantly classic CNV の場合には、ベースラインにおける病変サイズが増加してもプラセボに対する有効性（視力低下抑制）が認められたが、Minimally classic CNV及びOccult CNVの場合には、ベースラインにおける病変サイズが大きくなると（Minimally classic CNV の場合5MPS DA 以上、Occult CNV の場合6MPS DA 以上）、プラセボと差が認められなくなるという結果が得られたこと、病変サイズが大きい場合には本剤群でより大きな視力低下が認められたが、プラセボとの有意差はなく本PDTにより悪化するということはないと考えることなどを説明した。なお、重回帰分析において、病変タイプ毎の分析では、治療群、ベースライン視力、病変サイズ、及び病変サイズと治療群の交互作用項を説明変数としたモデルで、また、全ての患者を対象とした分析では、以上に加え、病変タイプを説明変数としたモデルにより解析が行われている。

		ベースラインの病変サイズ(MPS DA)			
		4	>4~5	>5~6	>6~9
Predominantly classic CNV患者 ^{#1}	本剤(n=159)	-10.3±1.8 (n=101)	-10.8±2.6 (n=25)	-16.2±3.5 (n=16)	-17.2±4.9 (n=13)
	プラセボ(n=83)	-19.6±2.7 (n=53)	-28.8±3.9 (n=13)	-24.1±4.4 (n=9)	-29.3±6.6 (n=7)
Minimally classic CNV患者 ^{#2}	本剤(n=202)	-9.8±2.2 (n=77)	-16.4±2.7 (n=34)	-17.0±2.4 (n=41)	-21.2±3.7 (n=41)
	プラセボ(n=104)	-17.8±2.7 (n=40)	-18.3±3.8 (n=21)	-14.9±4.4 (n=22)	-17.5±4.5 (n=17)
Occult CNV患者 ^{#3}	本剤(n=166)	-14.2±2.3 (n=80)	-22.8±4.0 (n=31)	-18.8±3.7 (n=28)	-32.0±4.0 (n=22)
	プラセボ(n=92)	-25.4±3.3 (n=39)	-26.7±4.7 (n=17)	-25.2±4.7 (n=17)	-23.8±6.1 (n=16)
全ての患者 ^{#4}	本剤(n=527)	-11.4±1.2 (n=258)	-17.0±1.9 (n=90)	-17.4±1.8 (n=85)	-23.6±2.5 (n=76)
	プラセボ(n=279)	-20.8±1.7 (n=132)	-23.8±2.5 (n=51)	-20.3±2.8 (n=48)	-22.1±3.3 (n=40)

#1 病変サイズ不明（本剤群4例）、病変サイズが9DA以上（プラセボ群1例）の症例は集計から除外

#2 病変サイズ不明（本剤群3例、プラセボ群3例）、病変サイズが9DA以上（本剤群6例、プラセボ群1例）の症例は集計から除外

#3 病変サイズ不明（本剤群2例、プラセボ群1例）、病変サイズが9DA以上（本剤群3例、プラセボ群2例）の症例は集計から除外

#4 上記#1~#3に該当する症例は集計から除外

また申請者は、国内の試験でも、CNVの各種類において病変サイズが小さい場合に視力低下の割合も小さくなるという結果が得られており、海外と同様の傾向が認められたことを説明した。

そして申請者は、添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」において、以下の事項を記載した上で、具体的なデータを「臨床成績」の項に記載すると回答した。

添付文書「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に以下を追記

病変サイズが大きいOccult CNV(脈絡膜新生血管)又は Minimally classic CNVを有する患者(Occult CNVでは6 MPS DA以上、Minimally classic CNVでは5 MPS DA以上)では、本剤の有効性(視力低下抑制)はプラセボと差が認められなかったとの成績があるので、これらの患者に本剤を適用することについてはリスクとベネフィットを勘案した上で判断すること。(「臨床成績」の項参照)

審査センターは、これらの情報が適切に医療現場に提供され、各患者の病状について、詳細に検討された上で、リスクとベネフィットを勘案し本PDTが施行されるべきであると考ええる。なお、本PDTの有効性が明確でない場合が探索的に示唆されたが、AMDが希少疾病であり、他に有効な治療法が承認されていないことを考えると、現時点でこれらの対象を効能・効果から除外する必要はないと考え、本剤の効能・効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」とすることが適切と判断する。

(6) 本PDT施行後の光からの保護期間について

本PDT施行後48時間以内は光から保護する必要があると申請者は説明しているが、本邦の眼科領域でPDTの経験は浅く、本PDTを安全かつ有効に臨床現場に定着させるためには、市販後のある一定期間について、本PDT施行後2日間を入院管理とし、十分な体制が整った施設においてのみ実施することが適切であると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、海外市販後(年 月 日~ 年 月 日)において本PDTは約631,000回施行されたと考えられるが、この期間内に25件の光過敏反応が報告されていること、市販後あるいは臨床試験で認められた光過敏反応はほとんどが使用上の注意の不遵守によるものであったこと、国内臨床試験(添付資料ト-7JAT)では24時間の光保護期間を設定していたが、全症例で光過敏反応は認められなかったこと、海外での成績は白人での結果であるが、白人に比べて日本人ではメラニン色素が多いため光透過度は白人よりも少ないと考えられ、日本人の方が安全性は確保されることがなどから、本PDT施行後48時間の光保護を注意喚起することで光過敏反応の発現を防止することはできると考えることを説明した。

その上で申請者は、市販後1年間は全例を登録し、PDT施行に関する講習を受け、登録された網膜専門医師が在籍し、かつ入院体制が整っている施設にのみ本剤を納入すること、全患者を本PDT施行後48時間は入院管理として、光保護等について患者教育を実施することを回答した(下記「(6)市販後の対応について」参照)。また、2回目以降の治療時には、患者の光保護に対する理解度、自己管理能力等から、自宅で光保護が可能か否かを担当医師が観察し入院の必要性を判断すると回答した。

審査センターは、海外市販後に認められた25件の中には、本PDT施行から3日目だけでなく、5日目などに光過敏反応を発現している症例もあること、申請者は、これら症例について「過度に日光を浴びたことによる単純な日焼けを起こしている可能性がある」と説明しているが、因果関係は否定されていないこと、本PDT施行から48時間を経過した後も注意を喚起することが望ましいと考える

ことなどから、申請者に対して、さらに注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、添付文書、「重要な基本的注意」「患者指導」の項に以下を追記すると回答した。

2.重要な基本的注意、(4)患者指導

3)本剤投与 3～5 日目も直射日光や強い光の暴露は避けることが望ましい。

また、申請者は、本 PDT を施行する患者に対して、AMD の基礎知識、PDT 施行に関する注意等を記載した PDT 手帳やパンフレットを提供すると共に、本 PDT を施行した患者には、海外と同様にリストバンドを提供し、強い光からの保護が必要である旨を注意喚起することを併せて説明した。

審査センターは、以上について了承するが、医師は、各患者に対して、本 PDT 施行に関する注意点を十分説明する必要があると考える。

(7)本 PDT による視覚障害(視力低下、視覚異常、視野欠損など)について

これまでに実施された臨床試験及び市販後での視覚障害発現率、その内容、因果関係等を整理し、本剤の安全性について見解を示すとともに、視覚障害が発現した患者に共通する特徴はないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、AMD 患者を対象としてこれまでに完了した臨床試験について、視覚障害発現率、重症度、因果関係、転帰を整理し、認められた視覚障害の多くは、因果関係が否定できないと判定されていること、また、中には回復しなかった症例も認められており、国内の JAT 試験(添付資料ト-2 及びト-7)では多くの症例で転帰が「不変」であったことを説明した(TAP 試験、VIP 試験及び JAT 試験での結果は下記表参照)。なお、「重度」の事象 25 例 30 件はいずれも因果関係が否定できないと判定されており、転帰は回復 14 件、改善 6 件、不変 7 件、悪化 2 件及び不明 1 件であった。

	患者数(%)	発現件数	重症			因果関係		転帰				
			軽度	中等度	重度	あり	なし	回復	改善	不変	悪化	不明
TAP A+B (N=402)												
視覚障害	89 (22)	199	141	54	4	177	22	127	24	43	4	1
視覚異常	58 (14)	96	75	21	0	82	14	65	10	19	2	0
視力低下	41 (10)	72	43	25	4	67	5	41	10	18	2	1
視野欠損	24 (6)	31	23	8	0	28	3	21	4	6	0	0
VIP AMD (N=225)												
視覚障害	94 (42)	212	111	76	25	201	11	103	22	73	14	0
視覚異常	46 (20)	72	47	22	3	68	4	34	9	28	1	0
視力低下	67 (30)	92	38	37	17	89	3	42	6	33	11	0
視野欠損	34 (15)	48	26	17	5	44	4	27	7	12	2	0
JAT (N=64)												
視覚障害	14 (22)	16	11	4	1	9	7	4	2	6	4	0
視覚異常	5 (8)	5	5	0	0	3	2	3	0	2	0	0
視力低下	11 (17)	11	6	4	1	6	5	1	2	4	4	0
視野欠損	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

また申請者は、治療眼のベースライン特性と視覚障害発現の有無について、TAP 試験及び VIP 試験で検討したところ、ベースラインでの視力が良好な場合に、視覚障害が発現しやすいことが示され(視覚障害の有無とベースライン視力(平均文字数)の関係:TAP 試験 あり 55.2、なし 52.2 p=0.028, VIP 試験 あり 67.7、なし 65.4 p=0.045; Wilcoxon 順位和検定) これは視力がもともと低い患者に比べて良好な患者では、視力に対してより敏感で、視力がより大きく低下する可能性があるためと考えられる旨を説明した。なお、VIP 試験では認められなかったものの、TAP 試験では、過去に喫煙歴がある場合に視覚障害発現率が高くなるという結果が得られたことを併せて説明した。

また、海外市販後（ 年 月 日～ 年 月 日）に、本 PDT は約 631,000 回施行されたと考えられるが、視覚障害発現率は下記のとおりであり（このうち重篤な事象は 98 件）ほとんどが視力低下で因果関係は否定されておらず、回復していない例も認められたことを説明した。

全視覚障害 MedDRA Preferred Term	件数 N	有害事象（約 631,000 回中での発現率）					
		因果関係		転帰			
		あり	なし	回復	消失 せず	後遺症 あり	不明
視覚障害	222	214	8	25	106	2	89
視覚異常 NEC	15	15	0	4	4	0	7
霧視	18	17	1	3	5	1	9
視力低下	152	145	7	15	78	0	59
一過性視力低下	1	1	0	1	0	0	0
視覚障害 NOS	36	36	0	2	19	1	14

以上の回答について審査センターは、ベースラインの視力が良好な場合に視覚障害が発現しやすいとの申請者の主張に関して、視力が低い患者において生じた問題がイベントとして抽出されていない可能性に留意する必要があると考える。さらに審査センターは国内臨床試験で、因果関係が「なし」と判定された視力低下の 5 症例（J , K , L , M , N ）について、再度詳細に検討し、因果関係が否定できるのか申請者に見解を求めた。

申請者は、当該症例では、本 PDT 直後での視力低下は認められていないこと、視力低下は本 PDT から 3 ヶ月以上経過した後に発現しており、視力低下発現時に眼底写真上で関連した有害事象は認められていないことなどから、これらの視力低下は原疾患の悪化によるものであり、本 PDT との因果関係がないという治験担当医師の判断は妥当であると考えを回答した。

審査センターは、本 PDT のリスクとして、一過性でない視力低下を含む視覚障害等が生じる可能性がある旨を添付文書で注意喚起すべきであると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書「警告」欄で以下の記載を追記すると回答した。

添付文書「警告」に以下を追記

光照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。〔「副作用」の項参照〕

審査センターは、以上について了承するが、本 PDT を施行する前に、本 PDT のリスクについて患者に対して十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであると考え。

（ 8 ）白内障、網膜症等を合併している患者への更なる注意喚起について

白内障患者で視覚障害発現率が高いと考えられること、水晶体の混濁が進行した白内障患者に本 PDT を施行することは困難であること、網膜症等を合併している患者での本 PDT の有効性及び安全性は確立していないと考えられることなどから、当該事項について添付文書等でさらに注意喚起すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、まず、白内障患者での視覚障害発現率について、TAP 試験（添付資料ト-6）及び JAT 試験（添付資料ト-2 及びト-7）では、白内障を合併している場合に視覚障害発現率が高いという結果になったが、TAP 試験でのプラセボ群においても同様に、白内障を合併している場合に視覚障害発現率が高くなっていることから、これらは本 PDT ではなく、白内障に関連した視覚障害と考えられること

を説明した。次に申請者は、水晶体の混濁が進行した白内障患者に対しては本 PDT を施行すべきではなく、当該患者を禁忌とすることが適切であるとする旨を回答した。

また、糖尿病性黄斑浮腫を対象とした臨床試験（ ）の現時点における結果からは、特に安全性上の問題点は認められていないが（審査報告（1）参照）、白内障以外の網膜症を合併した患者における臨床試験データは現時点で不明であり、網膜血管増殖腫（Retinal Angiomatous proliferation<RAP>）の患者に対する有効性及び安全性についても確立していないと考えることから、これらの患者を慎重投与の項で記載し、注意喚起すると回答した。

審査センターは、白内障患者での視覚障害発現に関する申請者の主張は不適切であるとする。確かに TAP 試験のプラセボ群においても白内障を合併している場合に視覚障害の発現率が高くなっている（TAP 試験の 24 ヶ月目における集計：白内障あり 17.4 %（19/109）、白内障なし 13.3 %（13/98））が、本剤群での発現率増加はより顕著であり（白内障あり 27.1 %（61/225）、白内障なし 15.8 %（28/177））、また JAT 試験においても TAP 試験の本剤群と同様の傾向が認められる（JAT 試験の 12 ヶ月目における集計：白内障あり 27.3 %（9/33）、白内障なし 16.1 %（5/31））。更に、仮に白内障のみに起因する視覚障害であれば観察期間の延長に伴い累積の発現数が増加することが考えられるが TAP 試験（24 ヶ月目）と JAT 試験（12 ヶ月目）とを比較して両者には大きな差は認められていない。以上を踏まえ、審査センターは、視覚障害が本 PDT ではなく白内障に関連すると断定することは困難であり、市販後調査の中で白内障を合併する症例について詳細に検討する必要があると考える。なお、その他の事項については了承した。

（9）本剤投与に関連する痛みについて

臨床試験では、本剤投与時に背部痛が認められており、また、発現部位は背部だけでなく、肢、腕、肩など全身で発現するとの報告（Borodoker N et al, *Am J Ophthalmol*, 133: 211-214, 2002）もあることから、本剤投与に関連する痛みについて整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験では背部痛が 0～2.5 %の頻度で観察され、ほとんどの症例で因果関係は否定されていないが、重度なものはなく回復していること、海外市販後（ 年 月 日～ 年 月 日）に施行された本 PDT 約 631,000 回において、背部痛 444 件、胸痛 77 件、四肢痛 28 件、関節痛 29 件など合計 615 件の投与に関連した痛みが報告されており、このうち 25 件が重篤であったが、転帰不明の 3 件を除くいずれも回復していること、それ以外の事象は非重篤でかつ回復していること、機序は不明であるが、他のリポソーム製剤等でも同様の事象は報告されており（Sculier JP et al, *J Clin Oncol*, 4: 789-797, 1986 など）、本剤は脂質複合体であることから、補体活性化等が関与している可能性が考えられること（Cunningham CM et al, *J Immunol*, 122: 1237-1242, 1979 など）などを説明した（審査報告（1）参照）。

審査センターは、 年 月 日から 年 月 日までに報告された 16 例で発現した 25 件の重篤な有害事象（背部痛、胸痛等）の内容をみると、16 例のうち 14 例が高血圧又はアレルギーの既往があり（5 例：高血圧及びアレルギーの既往あり、6 例：高血圧の既往あり、3 例：アレルギーの既往あり）、処置により回復しているものの、重度の痛みを伴っており、本 PDT を受ける患者に対して、予め当該リスクについても説明する必要があると考え、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書、「重要な基本的注意」の項で以下を追記すると回答した。

重要な基本的注意

本剤投与によって背部痛、胸痛等の筋骨格痛を引き起こすことがあるので、これらのリスクについても予め患者に対して十分な説明を行うとともに、本剤投与中は慎重に観察し、これらの症状が強くなり現れた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。特に高血圧、アレルギーの既往がある場合には、重篤化するおそれがあるので注意すること。

審査センターは、以上について了承するが、当該事項については、市販後調査の中で発現状況、患者背景との関連等について、さらに検討する必要があると考える。

(10) 市販後の対応について

本 PDT による視力低下等のリスク、施行後の光過敏反応の発現、レーザーによる光照射等の特殊性を踏まえると、本 PDT は、専門的な知識を有し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した医師のみが実施すべきであり、本 PDT 施行前に、必ず講習会を実施し、本剤は講習を受けた医師のみが使用可能となるよう、市販後の具体的な対策を検討して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本 PDT についての講習会実施、認定書の発行を本邦の治験に参加した医師を中心として構成される

に依頼し、本 PDT の適正使用を推進したいと考えていること、

が認定書を発行すると、その旨の連絡を受け取り、当該医師のいる施設に対して全例調査に協力する旨の念書を取り、協力同意が得られた施設にのみ本剤を納入すること、また、納入前には本 PDT 用レーザー照射装置の販売会社と連絡をとり、本剤が適切に活性化できるレーザーが納入されていることを必ず確認すること等を説明し、適正使用・安全性情報の伝達に努めたいと考えていること等を説明した。

また、申請者は、添付文書の「警告」欄に、規定の講習を受け、PDT について十分な知識・経験を有する医師のみが実施する旨、適切なレーザーのみを使用する旨を記載すると回答した。

審査センターは、本 PDT による視覚障害（視力低下等）光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害の有害事象、長期にわたる影響等を検討するため、市販後調査を計画し、骨子を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、市販後 ヶ月間は全例を登録し（目標：少なくとも 500 例以上）48 時間の入院管理を実施し、各症例について 年以上観察して有害事象の発現状況、眼底所見、視力等について検討すること、また、国内の治験に参加した患者についても、その後の長期的な安全性等を検討するため、1 年間の追跡調査を実施することを回答した。

審査センターは、以上について了承するが、下記の事項を承認条件とすることが適切と判断する。

[承認条件]

1. 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間は、入院管理により、本剤による光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害（視力低下等）光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。

なお、本製剤中に新規添加物が含まれており、これら新規の添加物についての審査結果は別添の
とおりである。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、以下の条件を付した上で、本剤の輸入を承認して差し支え
ないと判断する。製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は10年とすることが適当と判断する。本件
は医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断する。

[承認条件]

1. 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性につい
て十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師
のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間は、入院管理により、本剤による光線力学的療法を施行するとともに、使用症
例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害（視力低下等）、光過敏反応、投与に関連する
痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を
講じること。

(別添)

本製剤中の新規添加物に係る審査報告

審査センターでは本製剤(ビスサイン静注用 15mg)に含有される新添加物であるジミリストイルホスファチジルコリン、エッグホスファチジルグリセロール及びパルミチン酸アスコルビン酸について溶血性、アナフィラキシー等の安全性上の問題点が懸念されたため、これらの添加物成分の安全性について評価を行った。

1. 本製剤の製造に使用される新規添加物とその安全性試験結果の概略

本製剤には新添加物として、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)、エッグホスファチジルグリセロール(EPG)及びパルミチン酸アスコルビン酸(AP)が含まれており、DMPC及びEPGはいずれも国内での使用前例のない新添加物であり、APは静脈内投与として使用前例のない添加物である。

本製剤の有効成分であるベルテポルフィリンは、
、
、
とするために
(
)
とする製剤として開発されている。DMPC及びEPGは
APは
抗酸化剤として添加されている。

本製剤は1日1回、 6 mg/m^2 (0.15 mg/kg)が静脈内投与されるため、各添加物の1日最大投与量は、DMPCで 28.2 mg/m^2 (0.705 mg/kg)、EPGで 19.5 mg/m^2 (0.488 mg/kg)、APで 0.06 mg/m^2 (0.0015 mg/kg)となる。各成分の安全性試験データの概略は以下のとおりであった。

(1) ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)

DMPCの静脈内投与における毒性の評価については、DMPC単独で静脈内投与した試験のデータ、製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ、製剤の毒性試験における実薬群のデータの3種類が用いられた。

DMPC単独で静脈内投与した試験のデータ

DMPCをラットに1日1回、3日間連続静脈内投与した試験(0、71 mg/kg/日)では、71 mg/kg/日の投与量で死亡及び異常所見は認められず、無毒性量は71 mg/kg/日と判断された。

製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ

・単回投与毒性

ラットではプラセボ液の最大投与可能量(10 mL/kg×5回/日、DMPCとして470 mg/kg)を静脈内に投与した試験において死亡は観察されず、DMPCの概略の致死量は470 mg/kg以上と判断された。イヌにプラセボ液10 mL/kg(DMPCとして94 mg/kg)を静脈内投与した試験では、投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は94 mg/kgと判断された。

・反復投与毒性

ラット及びイヌにプラセボ液を3日間隔で4回間欠静脈内投与した試験において、ラット(DMPCとして0、94 mg/kg)では94 mg/kgで脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量

は得られていない。イヌ (DMPC として 0、47 mg/kg) では 47 mg/kg で投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 47 mg/kg と判断された。また、ラットにプラセボ液を 15~16 日間静脈内投与した試験 (DMPC として 0、118 mg/kg) においては、118 mg/kg で溶血に起因すると考えられる赤血球系指標の減少及び代償性の造血亢進を主体とする所見が観察された。これらの所見の発現機序については、赤血球が外因性の脂質に暴露されることにより赤血球の脂質組成が変化し、溶血に至るとの報告 (Lyte M & Shinitzky M, *Biochim Biophys Acta*, 812: 133-138, 1985) があり、プラセボ液に含まれる脂質である DMPC 及び EPG が関与していると考えられた。

- ・ 遺伝毒性

マウスにプラセボ液を 10 mL/kg (DMPC として 94 mg/kg) を単回静脈内投与した小核試験において、陰性と判断された。

製剤の毒性試験における実薬群のデータ

- ・ 反復投与毒性

ラットを用いた 2 週間 (DMPC として 0、9.4、47、118、235 mg/kg/日) 及び 28 日間静脈内投与試験 (DMPC として 0、9.4、47、118 mg/kg/日) では、DMPC の無毒性量はそれぞれ 47 mg/kg/日及び 9.4 mg/kg/日未満と判断された。イヌを用いた投与量漸増試験 (DMPC として 0~47 mg/kg/日) 及び 2 週間静脈内投与試験 (DMPC として 0、2.35、23.5、118 mg/kg/日) では DMPC の無毒性量はそれぞれ 47 mg/kg/日及び 23.5 mg/kg/日と判断された。ラット、イヌ共に溶血に伴うと考えられる所見が観察されており、DMPC 及び EPG の関与が示唆された。

- ・ 生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (DMPC として 0、4.7、14.1、47 mg/kg/日) では、DMPC の雌雄親動物における一般毒性学的な無毒性量は 4.7 mg/kg/日、雌雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 47 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (DMPC として 0、4.7、14.1、47 mg/kg/日) では、DMPC の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 4.7 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び出生児 F₁ に対する無毒性量はいずれも 47 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (DMPC として 0、9.4、47、118 mg/kg/日) では、DMPC の母動物における一般毒性学的な無毒性量、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 9.4 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (DMPC として 0、4.7、14.1、47 mg/kg/日) では、DMPC の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 14.1 mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 47 mg/kg/日と判断された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、47 及び 118 mg/kg/日投与群において無眼球症/小眼球症が観察されており、催奇形性が示唆された。

- ・ 遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、使用した DMPC の用量範囲内 (直接法で 0~470 µg/mL、間接法で 0~940 µg/mL) において陰性であった。

(2) エッグホスファチジルグリセロール (EPG)

EPG の静脈内投与における毒性の評価については、EPG 単独で静脈内投与した試験のデータ、製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ、製剤の毒性試験における実薬群のデータの 3 種

類が用いられた。

EPG 単独で静脈内投与した試験のデータ

EPG をラットに 1 日 1 回、3 日間連続静脈内投与した試験 (0、50 mg/kg/日) では、50 mg/kg/日の投与量で死亡及び異常所見は認められず、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ

・単回投与毒性

ラットではプラセボ液の最大投与可能量 (10 mL/kg×5 回/日、EPG として 325 mg/kg) を静脈内に投与した試験において死亡は観察されず、EPG の概略の致死量は 325 mg/kg 以上と判断された。イヌにプラセボ液 10 mL/kg (EPG として 65 mg/kg) を静脈内投与した試験では、投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 65 mg/kg と判断された。

・反復投与毒性

ラット及びイヌにプラセボ液を 3 日間で 4 回間欠静脈内投与した試験において、ラット (EPG として 0、65 mg/kg) では 65 mg/kg で脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量は得られていない。イヌ (EPG として 0、32.5 mg/kg) では 32.5 mg/kg で投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 32.5 mg/kg と判断された。また、ラットにプラセボ液を 15~16 日間静脈内投与した試験 (EPG として 0、81.3 mg/kg) においては、81.3 mg/kg で溶血に起因すると考えられる赤血球系指標の減少及び代償性の造血亢進を主体とする所見が観察された。これらの所見の発現機序については、赤血球が外因性の脂質に暴露されることにより赤血球の脂質組成が変化し、溶血に至るとの報告 (Lyte M & Shinitzky M, *Biochim Biophys Acta*, 812: 133-138, 1985) があり、プラセボ液に含有される脂質である DMPC 及び EPG が関与していると考えられた。

・遺伝毒性

マウスにプラセボ液を 10 mL/kg (EPG として 65 mg/kg) を単回静脈内投与した小核試験において、陰性と判断されている。

製剤の毒性試験における実薬群のデータ

・反復投与毒性

ラットを用いた 2 週間 (EPG として 0、6.5、32.5、81.3、163 mg/kg/日) 及び 28 日間静脈内投与試験 (EPG として 0、6.5、32.5、81.3 mg/kg/日) では、EPG の無毒性量はそれぞれ 32.5 mg/kg/日及び 6.5 mg/kg/日未満と判断された。イヌを用いた投与量漸増試験 (EPG として 0~32.5 mg/kg/日) 及び 2 週間静脈内投与試験 (EPG として 0、16.3、81.3 mg/kg/日) では EPG の無毒性量はそれぞれ 32.5 mg/kg/日及び 16.3 mg/kg/日と判断された。ラット、イヌ共に溶血に伴うと考えられる所見が観察されており、DMPC 及び EPG の関与が示唆された。

・生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (EPG として 0、3.25、9.75、32.5 mg/kg/日) では、EPG の雌雄親動物における一般毒性学的な無毒性量は 3.25 mg/kg/日、雌雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 32.5 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (EPG として 0、3.25、9.75、32.5 mg/kg/日) では、EPG の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 3.25 mg/kg/日未満、母

動物の生殖毒性に対する無毒性量及び出生児 F₁ に対する無毒性量はいずれも 32.5 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (EPG として 0、6.5、32.5、81.3 mg/kg/日) では、EPG の母動物における一般毒性学的な無毒性量、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 6.5 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (EPG として 0、3.25、9.75、32.5 mg/kg/日) では、EPG の母動物における一般毒性学的な無毒性量は 9.75 mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 32.5 mg/kg/日と判断された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、32.5 及び 81.3 mg/kg/日投与群において無眼球症/小眼球症が観察されており、催奇形性が示唆された。

- ・ 遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、使用した EPG の用量範囲内 (直接法で 0~325 µg/mL、間接法で 0~650 µg/mL) において陰性であった。

(3) パルミチン酸アスコルビン酸 (AP)

AP の静脈内投与における毒性の評価については、AP 単独で静脈内投与した試験のデータ、製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ、製剤の毒性試験における実薬群のデータの 3 種類が用いられた。

AP 単独で静脈内投与した試験のデータ

AP をラットに 1 日 1 回、3 日間連続静脈内投与した試験 (0、0.012 mg/kg/日) では、0.012 mg/kg/日の投与量で死亡及び異常所見は認められず、無毒性量は 0.012 mg/kg/日と判断された。

製剤の毒性試験におけるプラセボ投与群のデータ

- ・ 単回投与毒性

ラットではプラセボ液の最大投与可能量 (10 mL/kg×5 回/日、AP として 1 mg/kg) を静脈内に投与した試験において死亡は観察されず、AP の概略の致死量は 1 mg/kg 以上と判断された。イヌにプラセボ液 10 mL/kg (AP として 0.2 mg/kg) を静脈内投与した試験では、投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 0.2 mg/kg と判断された。

- ・ 反復投与毒性

ラット及びイヌにプラセボ液を 3 日間隔で 4 回間欠静脈内投与した試験において、ラット (AP として 0、0.2 mg/kg) では 0.2 mg/kg で脾臓重量の増加及び脾臓の髄外造血亢進が認められ、無毒性量は得られていない。イヌ (AP として 0、0.1 mg/kg) では 0.1 mg/kg で投薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は 0.1 mg/kg と判断された。また、ラットにプラセボ液を 15~16 日間静脈内投与した試験 (AP として 0、0.25 mg/kg) においては、0.25 mg/kg で溶血に起因すると考えられる赤血球系指標の減少及び代償性の造血亢進を主体とする所見が観察された。これらの所見の発現機序については、赤血球が外因性の脂質に暴露されることにより赤血球の脂質組成が変化し、溶血に至るとの報告 (Lyte M & Shinitzky M, *Biochim Biophys Acta*, 812: 133-138, 1985) があり、プラセボ液に含有される脂質である DMPC 及び EPG が関与していると考えられた。

- ・ 遺伝毒性

マウスにプラセボ液を 10 mL/kg (AP として 0.2 mg/kg) を単回静脈内投与した小核試験において、陰性と判断された。

製剤の毒性試験における実薬群のデータ

・反復投与毒性

ラットを用いた2週間（APとして0、0.02、0.1、0.25、0.5 mg/kg/日）及び28日間静脈内投与試験（APとして0、0.02、0.1、0.25 mg/kg/日）では、APの無毒性量はそれぞれ0.1 mg/kg/日及び0.02 mg/kg/日未満と判断された。イヌを用いた投与量漸増試験（APとして0～0.1 mg/kg/日）及び2週間静脈内投与試験（APとして0、0.005、0.05、0.25 mg/kg/日）ではAPの無毒性量はそれぞれ0.1 mg/kg/日及び0.05 mg/kg/日と判断された。ラット、イヌ共に溶血に伴うと考えられる所見が観察されており、DMPC及びEPGの関与が示唆された。

・生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（APとして0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/日）では、APの雌雄親動物における一般毒性学的な無毒性量は0.01 mg/kg/日、雌雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも0.1 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（APとして0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/日）では、APの母動物における一般毒性学的な無毒性量は0.01 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び出生児F₁に対する無毒性量はいずれも0.1 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（APとして0、0.02、0.1、0.25 mg/kg/日）では、APの母動物における一般毒性学的な無毒性量、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.02 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（APとして0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/日）では、APの母動物における一般毒性学的な無毒性量は0.03 mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.1 mg/kg/日と判断された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、0.1及び0.25 mg/kg/日投与群において無眼球症/小眼球症が観察されており、催奇形性が示唆された。

・遺伝毒性

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、使用したAPの用量範囲内（直接法で0～1 µg/mL、間接法で0～2 µg/mL）において陰性であった。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、製剤を用いたラット28日間静脈内投与試験において、DMPC及びEPGに由来すると考えられる溶血が認められており、無毒性量が得られていない（DMPC：9.4mg/kg 未満、EPG：6.5mg/kg 未満）という点に着目した。この溶血所見は、今回の製剤の臨床使用形態（基本的に単回投与）を考慮した場合には問題になる可能性は極めて低いと考えられるが、DMPC及びEPGを新添加物として承認した場合、他の品目でも承認用量までの使用が認められることとなるため、長期に投与された場合、溶血が生じる可能性は否定できないと考える。そこで今回の使用量（DMPC：0.705 mg/kg、EPG：0.488 mg/kg）において長期投与を行った場合の安全性について申請者に考察を求めた。

申請者は、ラット28日間静脈内投与試験で認められた毒性所見には用量反応関係があること、また、最低用量（DMPC：9.4 mg/kg、EPG：6.5 mg/kg）において認められた溶血に伴うと考えられる血液学的所見が雌動物のみで、有意ではあるが軽度に認められたことから、本試験で用いた最低用量は無毒性量に近いものとする旨を回答したが、長期投与時の安全性については担保されなかった。

審査センターは、製剤の重篤な副作用としてアナフィラキシーが懸念されていることから、DMPC

あるいは EPG 等の添加物がこれに関与している可能性について申請者に考察を求めた。

申請者は、動物を用いた試験結果より、製剤のアナフィラキシー発現には補体活性化が関与している可能性が示唆され、陰性に荷電したリン脂質であり、異なった長鎖でかつ不飽和度が異なるアシル基を含む EPG が補体活性化に大きく関与している可能性があること、しかしながら、動物で重篤なアナフィラキシー反応が認められたのはブタのみであり、ヒトでは同様の補体活性化は認められていないこと、ブタにおける反応は投与量と投与速度に依存するものであったが、ヒトにおける投与量及び投与速度はブタで用いられたものより遙かに低いことなどから、動物（特にブタ）で認められたようなアナフィラキシー反応がヒトで発現する可能性は極めて低いと考える旨を回答した。

審査センターは、製剤を用いたラット胚・胎児発生に関する試験において中用量投与群まで胎児の無眼球症/小眼球症が認められており（安全域：約 13 倍）この変化が原薬に起因するものか、添加物に起因するものかが明らかになっていないことから、これらの催奇形性変化と添加物との関連性について申請者に考察を求めた。

申請者は、胎児の無眼球症/小眼球症は母体毒性（貧血）に起因する二次的变化と考えられ、貧血には DMPC 及び EPG の溶血作用が関与しているものと考え、母動物に対する毒性と眼球突出症、無眼球症及び小眼球症を含む胎児奇形には高い相関性が認められるとの報告もあること（Khera KS, *Fund Appl Toxicol*, 1: 13-18, 1981、Khera KS, *Teratology*, 31: 129-153, 1985）を説明した。

審査センターは、胎児の眼の奇形について、貧血を含む母体毒性が一因である可能性は認めるものの、現時点で提示されたデータからは明確な因果関係について不明と言わざるを得ないと判断した。

3 . 総合評価

本製剤に含有される新添加物である DMPC、EPG 及び AP については、長期反復投与時における溶血性に対する安全性が担保できていない（DMPC 及び EPG）こと、アナフィラキシーの誘発に関与している可能性を否定できない（EPG）こと、胎児の催奇形性への関与を否定できない（DMPC、EPG 及び AP）ことから、審査センターは、これらの新添加物について、一般的な新添加物として認めることは困難であると考えます。

しかしながら、審査センターは、今回の申請製剤について、投与は基本的に単回投与であり、溶血性については問題となる可能性は極めて低いと考えられること、アナフィラキシーについては発現率が低く、医学的な監督下で静脈内投与されるため、万一発現した場合においても迅速な処置が可能であり、また、添付文書において適切に情報提供がなされていること、本製剤の適応は加齢黄斑変性症であり、妊娠の可能性のある女性へ本剤が投与される可能性は低いと考えられることから、DMPC、EPG 及び AP を本製剤に使用した場合に限っては、特段の問題が生じる可能性は低いと考えます。また、治療を行わない場合には失明という重篤な転帰をたどる加齢黄斑変性症に本剤が適用されることを考慮すると、本製剤へのこれら添加物の使用は、リスク/ベネフィットの観点からも許容できるものと考えます。

以上より、審査センターは、新添加物 DMPC、EPG 及び AP については、本製剤（ビスサイン静注用 15 mg）に限った使用については認めるものの、添加物の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

審査報告書（２）

医薬食品局審査管理課

平成 15 年 9 月 26 日

[販 売 名] ビスサイン静注用 15mg
[一般名] ベルテポルフィン
[申請者名] 日本チバガイギー株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 23 日

[審査結果]

本剤の用法・用量については、薬事食品衛生審議会・薬事分科会（平成 15 年 9 月 22 日）からの意見を踏まえ、以下のように変更することが適切と考えられる。

< 変更前 >

[用法・用量]

ベルテポルフィンとして $6\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光（波長 $689 \pm 3\text{nm}$ 、光照射エネルギー量 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 、照射出力 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ）を治療スポットに 83 秒間照射する。

なお、3 ヶ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

< 変更後 >

[用法・用量]

ベルテポルフィンとして $6\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 10 分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から 15 分後にレーザー光〔波長 $689 \pm 3\text{nm}$ 、光照射エネルギー量 $50\text{J}/\text{cm}^2$ （照射出力 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ で 83 秒間）〕を治療スポットに照射する。

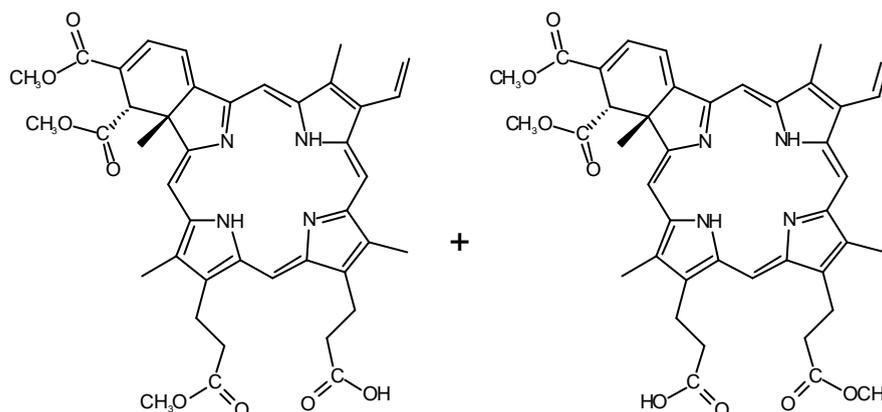
なお、3 ヶ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

（下線部修正箇所）

また、本薬の構造及び名称については、名称調査会における審議結果に基づき、以下のように変更された。

< 変更前 >

[化学構造]



分子式：C₄₁H₄₂N₄O₈

分子量：718.79

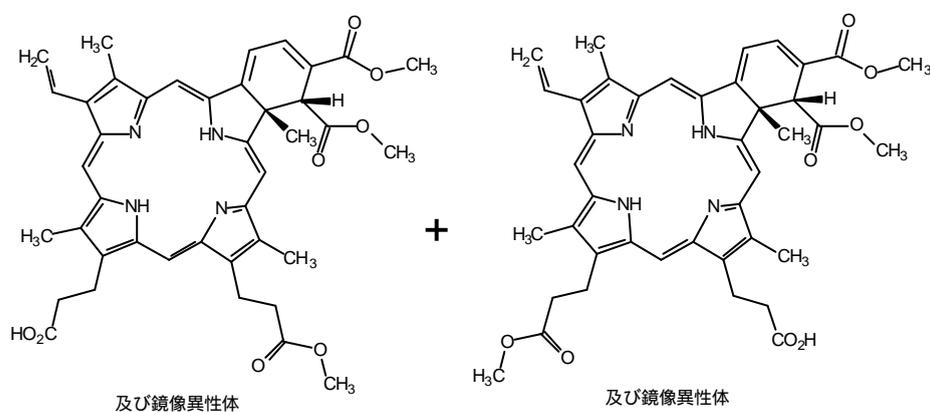
化学名：

(日本名) 混合物 (50:50) : (±)-トランス-3, 4-ジカルボキシ-4, 4a-ジヒドロ-4a, 8, 14, 19-テトラメチル-18-ビニル-23*H*, 25*H*-ベンゾ[*b*]ポルフィン-9, 13-ジプロピオン酸, 3, 4, 13-トリメチルエステル

(英名) a mixture(50:50) of: (±)-trans-3, 4-dicarboxy-4, 4a-dihydro-4a, 8, 14, 19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*, 25*H*-benzo[*b*]porphine-9, 13-dipropionic acid, 3, 4, 13-trimethyl ester

< 変更後 >

[化学構造]



化学名：

(日本名) (4*RS*,4a*SR*)-4,4a-ジヒドロ-3,4-メトキシカルボニル-9-(2-メトキシカルボニルエチル)-4a,8,14,19-テトラメチル-18-ビニル-23*H*,25*H*-ベンゾ[*b*]ポルフィン-13-プロピオン酸と (4*RS*,4a*SR*)-4,4a-ジヒドロ-3,4-メトキシカルボニル-13-(2-メトキシカルボニルエチル)-4a,8,14,19-テトラメチル-18-ビニル-23*H*,25*H*-ベンゾ[*b*]ポルフィン-9-プロピオン酸の 1:1 混合物

(英名) A1:1 mixture of (4*RS*,4*aSR*)-4,4*a*-dihydro-3,4-methoxycarbonyl-9-(2-methoxycarbonylethyl)-4*a*,8,14,19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphine-13-propionic acid and (4*RS*,4*aSR*)-4,4*a*-dihydro-3,4-methoxycarbonyl-13-(2-methoxycarbonylethyl)-4*a*,8,14,19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphine-9-propionic acid

なお、これらの修正による審査結果の変更はない。